FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE
DE DIJON

Année 1969 - N° 9

TITRE DE LA THÈSE

L'INFILTRATION TISSULAIRE PAR LA POLYVINYLPYRROLIDONE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON

et soutenue publiquement le 8 Février 1969

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monsieur BASTIEN Henri-Georges

né le 2 Mars 1939

à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE
DE DIJON

Année 1969 - N°

TITRE DE LA THÈSE

L'INFILTRATION TISSULAIRE PAR LA POLYVINYLPYRROLIDONE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON

et soutenue publiquement le 8 Février 1969

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Monsieur BASTIEN Henri-Georges

né le 2 Mars 1939

à MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

- - - -

Personnel de la Faculté

M. F. CABANNE : Doyen

M. M. BIZOT : Assesseur

Professeur Honoraire : M.J. GUYOT

Professeurs titulaires

Anatomie, P. BARRY

Anatomie Pathologique, F. CABANNE

Biochimie Pharmaceutique, R. TRUCHOT

Botanique et Cryptogamie, M. BIZOT

Chimie Biologique, P. PADIEU

Chimie Pharmaceutique, N...

Clinique Chirurgicale, H. VIARD

Clinique Médicale, P. CORTET

Clinique Médicale Infantile, M. ALISON

Clinique Neuropsychiatrique, J. BALLIVET

Clinique Obstétricale, F. BARON

Histologie, Melle G. PALLOT

Matière Médicale, N...

Médecine Expérimentale, N...

Pathologie Médicale, R. PUTELAT

Pharmacie chimique, H. TRON

Pharmacie Galénique, G. NOUVEL

Physiologie, J. KLEPPING

Physique, P. GAILLARD

Professeurs sans chaire

Médecine Légale et du Travail, A. MARIN

Parasitologie, Mme Y. ROUGET

Professeurs chargés de cours à titre permanent

Bactériologie, P. PICHAT

Pathologie Chirurgicale, J. DUBARD.

Maîtres de conférences agrégés et Agrégés

Anatomie, N...

Anatomie Pathologique, R. MICHIELS

Anesthésiologie, N...

Biochimie Médicale, J. DEDREUX

Chimie Générale et Minérale, N...

Chirurgie générale (P. AUPECLE, F. LECLERC, J. SALASC

Dermatologie et Syphiligraphie, J.L. CHAPUIS

Electro-Radiologie, J.P. MABILLE

Gynécologie et Obstétrique, J. JAHIER

Hématologie, Immunologie, Sérologie, A. DUZER

Hygiène, Médecine Préventive du Travail, M. CARON

Maladies Infectieuses, F. DESTAING

Médecine Générale et Thérapeutique (J. BOUHEY, B. FRANCOIS

Ophtalmologie, P.G. MOREAU (agrégé libre)

Pharmacodynamie, J. WEPIERRE

Physiologie, N...

Physique Médicale, N...

Thérapeutique, Cl. KLEPPING

Toxicologie, B. FESTY

Urologie, R. GAYET (agrégé libre)

Maître de Conférence associé : A. PIARD

La Faculté de Médecine et de Pharmácie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

- - - - - - - - - -

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur F. CABANNE

Membres : Monsieur le Professeur Agrégé MICHIELS
Monsieur le Professeur Agrégé CHAPUIS
Monsieur le Professeur Agrégé PUTELAT

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'Hippocrate, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion de nation, de race, de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE,

A ma Grand-Mère maternelle,

A mes Parents,

Par leur vigilante sollicitude et leur soutien permanent, ils m'ont permis de réaliser ma vocation. Qu'il me soit permis ici, de leur témoigner toute ma filiale affection.

A ma Soeur,

A ma femme,

Avec tout mon amour et ma profonde tendresse.

A mon Fils.

A mes juges,

Monsieur le Professeur CABANNE
Monsieur le Professeur Agrégé CHAPUIS
Monsieur le Professeur Agrégé MICHIELS
Monsieur le Professeur Agrégé PUTELAT

Ils ont bien voulu accepter de me juger et de me faire bénéficier ainsi de leur grande expérience, ce dont je les remercie vivement.

A mon Maître et Président de thèse, Monsieur le Professeur
Ferdinand CABANNE,

Voilà bientôt sept ans, qu'à ses côtés, j'ai la chance de travailler, dans son laboratoire d'Anatomie Pathologique où il m'a accueilli avec grande sympathie.

Son esprit rationnel et son amour du travail mis au service d'un enseignement des plus rigoureux, m'ont permis de trouver en lui l'image même d'un vrai Patron, dont la sollicitude à l'égard de ses élèves ne s'est jamais démentie.

Ce travail qu'il a bien voulu me proposer et qu'il va juger, me donne l'occasion de lui témoigner toute ma reconnaissance.

A mon Ami, Monsieur le Professeur Agrégé Robert MICHIELS,

Tout au long de ce travail son bon sens clinique et son esprit analytique, alliés à une remarquable expérience anatomo-pathologique, m'ont rendu la tâche moins ardue.

Qu'il soit remercié de sa disponibilité et de tout ce qu'il m'a apporté dans l'élaboration de cette thèse.

A mon Ami, le Docteur Pierre DUSERRE,

Il me fait profiter quotidiennement de ses compétences histologiques qu'il enseigne d'une manière pratique et efficace, et avec une patience pleine d'entrain et de bonne humeur.

A mon Amie, le Docteur Eve JUSTRABO,

Nous avons partagé ensemble les inquiétudes des examens et des concours. Que ces efforts communs contribuent à renforcer notre esprit d'équipe.

A mon Ami, le Docteur Jean-Claude HORIOT,

Je le remercie chaleureusement de ses conseils techniques et de sa précieuse collaboration dans la constitution de l'iconographie radiologique de ma thèse.

A mes Amis Jean-François KNOPF, Bernard VIRY et Claude MOTTOT,

Avec toute mon amitié et mes remerciements pour l'aide efficace qu'ils m'ont apportée au laboratoire, tandis que je préparais ce travail.

A mes Collègues et Amis de l'Externat et de l'Internat,

A Mesdames et Mesdemoiselles les Laborantines et Secrétaires du Laboratoire d'Anatomie - Pathologique,

Je les remercie vivement de l'aide si précieuse qu'elles m'ont apportée dans la réalisation de cette thèse, qui, sans elles, n'aurait pu voir le Jour.

A mes Maîtres des Hopitaux,

de l'Externat,

Professeur BARON
Professeur BARRY
Professeur Agrégé BOUHEY
Docteur COMBET
Docteur DESLANDRES
Professeur DUBARD
Professeur LECLERC Frédéric
Docteur LECLERC Georges-Claude
Professeur Pierre-Etienne MARTIN, in mémoriam

de l'Internat,

Professeur Agrégé CARON
Professeur Agrégé CHAPUIS
Professeur CORTET
Professeur Agrégé FERRY
Professeur Agrégé KLEPPING Claude
Docteur LEBLANC
Docteur MARTIN
Docteur NICOLLE
Docteur SOICHOT
Docteur VEILLET

Ils m'ont toujours reçu
avec bienveillance et m'ont éclairé
de leur enseignement.

INTRODUCTION

Les 6 et 27 novembre I959, notre Maître, Monsieur le Professeur CABANNE recevait à examiner des ganglions lymphatiques inguinaux et sus-claviculaires d'une malade de 4I ans, traitée depuis I956 pour un diabète insipide. La structure ganglionnaire lymphatique était bouleversée par de curieuses lésions d'histiocytose et de lipogranulomatose, ressemblant à celles que l'on rencontre dans les dyslipoïdoses (Maladies de GAUCHER ou de HAND SCHULLER - CHRISTIAN).

Toutefois, malgré ces images histopathologiques non spécifiques et les avis partagés d'autres anatomo-pathologistes consultés, Monsieur le Professeur CABANNE avait alors envisagé une relation possible entre ces lésions histologiques et les injections intramusculaires d'extraits hypophysaires retard, effectués de longue date chez la malade.

Afin d'étayer cette supposition, il décida d'entreprendre chez le cobaye une reproduction expérimentale de ces lésions. Les résultats de cette expérimentation et l'étude des travaux de la littérature étrangère, principalement américaine et allemande, confirmèrent cette hypothèse. Elle se renforça d'ailleurs par la suite, après que cette malade eut bénéficié d'une exploration clinique complète et détaillée dans le Service du Professeur DELBARRE de l'Hopital COCHIN à Paris.

Ainsi venait d'être découverte la première observation française d'infiltration tissulaire par la polyvinylpyrrolidone, publiée en I964 dans le Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par Messieurs DELBARRE, PAOLAGGI et Madame BASSET.

Ultérieurement, en Juillet I965, une biopsie cutanée était envoyée au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de DIJON. Elle provenait d'un malade de 42 ans, porteur d'un diabète insipide depuis I950, venu consulter pour un vaste placard cutané érythémateux et infiltré du manubrium sternal.

L'examen histo-pathologique attentif de la préparation, complété par une étude histo-chimique, permit de porter aisément le diagnostic d'infiltration cutanée par la polyvinylpyrrolidone, d'autant que l'affection était maintenant bien connue.

Toutefois, la rareté de cette maladie et les difficultés de diagnostic qu'elle engendre parfois, incitèrent notre Maître, le Professeur CABANNE, à nous confier un travail d'ensemble sur la question.

A l'aide de nos observations personnelles et d'autres recueillies dans la littérature, nous essaierons de dégager le contexte étiologique, le tableau anatomo-clinique et les aspects histopathologiques de l'affection.

De plus, en nous appuyant sur une expérimentation animale reproduisant ces lésions chez le cobaye, nous tenterons d'expliquer l'histogenèse et l'étiopathogénie de la maladie.

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il nous faut rappeler que la polyvinylpyrrolidone est une substance de haut poids moléculaire, utilisée en thérapeutique comme substitut du plasma ou comme véhicule retard d'un certain nombre de produits pharmaceutiques.

Par le fait même de son poids moléculaire, elle n'est pas totalement rejetée de l'organisme après injections parentérales, car bien que certaines molécules parviennent à franchir le filtre glomérulaire rénal, les plus volumineuses ne peuvent être éliminées et sont stockées dans l'organisme.

En persistant dans les tissus, elle suscite l'apparition de lésions pluriviscérales curieuses, à la fois cellulaires et tissulaires, auxquelles nous réserverons le nom d'infiltration et non celui de surcharge, employé par de nombreux auteurs, car la substance ainsi stockée n'existe pas à l'état normal dans l'organisme.

Ces précisions étant fournies, nous nous devons d'exposer maintenant notre plan de travail. Il comportera les chapitres suivants :

- HISTORIQUE
- OBSERVATIONS
- ETUDE CLINIQUE
- HISTOPATHOLOGIE
- ETUDE EXPERIMENTALE
- SYNTHESES HISTOGENETIQUE ET PATHOGENIQUE
- CONCLUSIONS

HISTORIQUE

Trois étapes jalonnent l'étude pathologique de l'infiltration des tissus par la polyvinylpyrrolidone : la découverte de la polyvinylpyrrolidone, la mise en évidence des lésions en pathologie humaine et leur reproduction expérimentale.

I - DECOUVERTE DE LA POLYVINYLPYRROLIDONE :

A ses débuts, l'utilisation de la polyvinylpyrrolidone apparait intimement liee à la thérapeutique du choc chirurgical.

Au cours de ce choc, en effet, la fuite du plasma vers les espaces lacunaires est bien connue depuis les travaux de LAMBRET, SOUPAULT, LERICHE, BOTTIN et SOYER. Mais, c'est à BLALOCK et CRESSMANN que l'on doit le mérite d'avoir démontré le rôle primordial de la reproduction de la masse sanguine au cours duchoc. Pour parer à cette hypovolémie, il fallait trouver une substance de haut poids moléculaire, qui restaure et maintienne une pression osmotique suffisamment élevée pour éviter cette déperdition liquidienne : Les transfusions sanguines et plasmatiques certainement les plus efficaces, s'avèraient difficiles à obtenir, surtout en période de guerre. En I9I6, BAYLISS pensa résoudre le problème en réalisant une solution de gomme arabique dans des solutions salines injectables. Les produits ainsi obtenus, par leur stérilisation difficile, les effets de choc, les altérations globulaires et les troubles rénaux, les firent rapidement exclure de l'arsenal thérapeutique.

La solution du problème est apportée en I943 par LOUBATIERES qui met au point une solution à base d'alcool polyvinylique (SUBTOSAN) évitant ces inconvénients tout en restaurant une pression osmotique correcte . Dès lors, l'emploi de la polyvinylpyrrolidone passe dans la pratique médico-chirurgicale courante. Au cours de la guerre de I939-I945, les médecins allemands et américains l'utilisent largement dans le traitement du choc. De même, ces substances sont, employées en pratique civile, dans les grands syndromes hémorragiques par spoliation sanguine.

Parallèlement, la polyvinylpyrrolidone est utilisée comme véhicule retard d'un certain nombre de drogues, dont nous ne citerons que les plus connues : extraits post-hypophysaires, insuline, pénicilline, soufre, diodone, héparine, kalléone, etc....

Par sa structure macro-moléculaire, elle permet, au cours du nycthémère, une résorption lente et prolongée de la substance thérapeutique active contenue dans ces médicaments.

Enfin, outre son utilisation dans la thérapeutique médicale, la polyvinylpyrrolidone entre dans la composition de nombreux produits synthétiques, en particulier des laques pour cheveux.

II - MISE EN EVIDENCE DES LESIONS EN PATHOLOGIE HUMAINE :

Dès son emploi au cours de la seconde guerre mondiale, en tant que produit substitutif du plasma sanguin, les médecins militaires allemands et américains découvrent, les premiers, un stockage de la substance dans divers tissus, plus spécialement dans la rate et les ganglions lymphatiques.

En I953, LOEFFLER confirme ces faits en étudiant l'élimination de la polyvinylpyrrolidone par méthode isotopique, à l'aide du carbone marqué. L'organisme élimine 33% de cette substance dans les six heures, 44,5% dans les Vingt-quatre heures, mais 22,5% de la drogue sont retenus dans les tissus.

En I954, ALTEMEIER publie vingt trois observations d'infiltration pluriviscérale localisée à la rate, aux ganglions lymphatiques, au foie et à la moëlle osseuse, à la glande surrénale. L'infiltration se rencontre en outre, mais de façon beaucoup plus inconstante, dans les plaques athéromateuses de l'aorte, le pancréas, le rein, la prostate, l'oesophage et la thyroïde. Dans sept de ses observations, l'auteur précise que les malades ont reçu un litre de polyvinylpyrrolidone à 3,5% par voie intraveineuse et que les lésions furent découvertes jusqu'à vingt mois après l'injection initiale.

TOWERS découvre en I957 la présence de cellules spumeuses ou"FOam Cells" dans les ganglions lyphatiques latéro-aortiques, d'une malade hypertendue ayant reçu de la polyvinylpyrrolidone servant de substance retard au Bromure Hexaméthonium.

En I964, DELBARRE, PAOLAGGI et BASSET présentent à la tribune de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, les deux premières observations françaises de thésaurismose artificielle à la polyvinylpyrrolidone, responsable de manifestations douloureuses polymorphes des membres,des ceintures, chez des malades atteints de diabète insipide, et traités régulièrement par des injections sous-cutanées quotidiennes de Post Hypophyse Retard; le stockage de la polyvinylpyrrolidone est retrouvé au niveau des os, des synoviales, des ganglions lymphatiques, du foie et des poumons.

La même année, DUPONT et LACHAPELLE publient un cas de dermatose papuleuse, secondaire à une infiltration cutanée par la polyvinylpyrrolidone. Comme précédemment, l'affection est apparue après des injections sous-cutanées quotidiennes de Post Hypophyse Retard, effectuées pendant six ans, pour un diabète insipide. Cette observation sera reprise en I967 pour faire l'objet d'une étude en microscopie électronique.

En I966, CABANNE, CHAPUIS, DUPERRAT et PUTELAT rapportent un second cas d'infiltration cutanée à la polyvinylpyrrolidone prenant l'aspect d'un vaste placard thoracique, d'allure scléro-dermique apparu progressivement chez un patient soigné depuis I4 ans pour un syndrome polyro-polydypsique, par des injections sous-cutanées d'hormones antidiurétiques.

Dans le même temps, BAZEX, GERAUD, DUPRE, RASCOL et CANTALA signalent l'apparition de manifestations dermatologiques et rhumatologiques chez une jeune femme de 37 ans, suivie pour diabète insipide et également traitée par la Post Hypophyse Polyvidone Choay.

L'année suivante, en I967, LE COULANT et ses collaborateurs exposent à la réunion Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, une observation similaire d'infiltration cutanée atteignant le thorax et le visage chez une malade suivie pour un diabète insipide. Il n'est pas fait mention ici de localisation osseuse ou articulaire.

En I968, VILDE, CAULET, ADNET, HOPFNER et PLUOT publient une interessante étude histo-chimique et ultra-structurale de deux nouvelles observations.

La première malade présente une pseudo-tumeur de la fesse par accumulation de polyvinylpyrrolidone, secondaire à des injections intra-musculaires pendant huit ans et par périodes de trois semaines, de produits retard composés de soufre, iode et subtosan.

La seconde observation intéresse une malade ayant reçu une perfusion unique de Subtosan, contenant 35g/I000 de polyvinylpyrrolidone et venant consulter pour des douleurs osseuses, un érythème des avant-bras et des membres inférieurs, et l'apparition d'un ganglion lymphatique, où seul fut retrouvé le stockage de la substance macro-moléculaire.

Il resterait à évoquer un dernier problème, celui des infiltrations tissulaires par la polyvinylpyrrolidone, surtout pulmonaires secondaires à l'inhalation de laques capillaires.

En effet, un certain nombre d'auteurs américains à la suite de BERGMANN ont signalé l'existence de lésions infiltratives pulmonaires et ganglionnaires lymphatiques succédant à l'inhalation de tels produits. On sait que les laques capillaires contiennent avec la polyvinylpyrrolidone, d'autres substances telles que la cellulose, de la gomme arabique, des résines synthétiques, de la lanoline et de l'alcool polyvinylique.

BERGMANN rapporte I4 observations (I958-I962) de réticulofibrose pulmonaire avec accumulation dans les ganglions lymphatiques scalé-niques, d'une substance P.A.S. positive, contenue dans des cellules réticulaire Cet auteur rattache ces lésions à l'utilisation de laques capillaires.

Ces constatations suscitent de nombreuses publications de DRAIZE, EDELSON, GREENFIELD, LEONARD, MORGAN en I958, de MORGAN en I959, de BRUNNER ET CALDWELL en I96I et I963.

D'autres travaux contestent la pathogénie de telles lésions. C'est ainsi que BRUNNER s'appuyant sur l'étude clinique de 505 coiffeurs, faite par Mc LAUGHLIN et BIDSTRUP (I963) et sur une expérimentation animale de GIOVACCHINI Et de ses collaborateurs (I965), affirme que les laques capillaires ne peuvent être mises en cause dans l'apparition des troubles pulmonaires et dans les aspects histologiques constatés.

Du fait de ces controverses et de l'absence d'observations de ce genre, dans notre série de cas, nous excluerons de notre étude les curieuses lésions pulmonaires et ganglionnaires lymphatiques, survenant après l'emploi des laques capillaires.

III - REPRODUCTION EXPERIMENTALE DES LESIONS :

Les travaux expérimentaux sont très nombreux, et nous nous bornerons à n'en citer que quelques-uns :

En Allemagne, les physiopathologistes ont étudié les effets de la polyvinylpyrrolidone sur les tissus des divers animaux : SCHALLOCK (I943) l'expérimente sur le chien ; BARGMANN (I947) sur le rat et le chien ; MULLER (I948) sur le lapin ; BARFUSS (I949) sur le rat et le lapin ; AMMON (I949) sur le chien ; GABLER (I960) et HUBNER (I962) sur le rat.

Aux Etats-Unis, la majorité des auteurs découvrent des images d'infiltration : HUEPER (I939), MOHN (I960), PARDO et SHAPIRO (I966) en décrivent chez le rat ; MOWRI et STERN (I952 et I955), FROMMER (I956) et MEIJER (I962) chez la souris ; HUEPER (I939) , NELSON (I95I), PERSSON (I952), UPHAM (I956), TREGEAR (I966) chez le lapin ; GIOVACCHINI (I965) chez le chien ; PELLERAT (I948) chez le cobaye.

En France, et à notre connaissance, les travaux expérimentaux sont moins nombreux.

Deux expérimentations nous interessent tout particulièrement;celles de TOMASINI (I965) et de LACHAPELLE (I966), car leurs études envisagent l'histopathologie des lésions de stockage après injections répétées de polyvinylpyrrolidone.

C'est ainsi que TOMASINI, étudiant les polyarthrites de la "thésaurismose" à la polyvinylpyrrolidone, retrouve chez 25 rats et 6 lapins sacrifiés, l'accumulation de cette substance dans le système réticulo-endothélial de la rate, du foie, des reins, des poumons, des synoviales et des os.

Dans la même perspective, LACHAPELLE après avoir rapporté le premier cas d'infiltration cutanée à la polyvinylpyrrolidone, expérimente ce produit en I966 sur trois cobayes. Il pratique durant deux mois, des injections sous-cutanées quotidiennes de la substance, macromoléculaire, à la dose de 2 ml d'une solution à 25%. La polyvinylpyrrolidone est retrouvée dans le foie, la rate et les poumons : ses aspects histologiques et ses affinités tinctoriales sont absolument superposables à son observation clinique.

Il faut également mentionner un certain nombre de travaux expérimentant la polyvinylpyrrolidone dans des buts très divers. Ces études, utiles à connaitre sous l'angle de la pathologie générale, peuvent avoir une incidence dans l'étiopathogénie de nos lésions.

Certaines de ces expérimentations à visée physiopathologique envisageant le rôle de la polyvinylpyrrolidone sur la volémie et dans l'équilibre des milieux intérieurs de l'organisme.

D'autres, comme celles de CHEVALLIER, MANUEL et CHAMBRON (I96I) utilisent la polyvinylpyrrolidone chez le rat, comme véhicule retard d'une substance cancérigène : le 3-4 Benzopyrène. L'action carcinogénétique de cette drogue est inhibée en présence de la substance macromoléculaire.

D'autres enfin, s'appliquent à étudier l'action stimulante sur le système réticulo-endothélial des substances macro-moléculaires dont la polyvinylpyrrolidone. BIOZZI et ses collaborateurs (I956) constatent que cette dernière possède un rôle stimulateur sur la phagocytose du chien, alors qu'elle est dépourvue de cette action chez la souris.

L'administration répétée de substances macro-moléculaires entraîne une libération massive d'histamine, et une stimulation de l'activité phagocytaire des cellules réticulo-endothéliales hépatospléniques.

A la suite de tous ces travaux, tant cliniques qu'expérimentaux, l'infiltration des tissus par la polyvinylpyrrolidone apparait comme une maladie bien définie dont il nous faut entreprendre l'étude anatomo-clinique. La présentation de nos observations servira d'introduction à cette première partie.

OBSERVATIONS

Les dix observations que nous versons au dossier de l'infiltration tissulaire par la polyvinylpyrrolidone comportent cinq observations personnelles et cinq observations recueillies dans la littérature de langue française.

I - OBSERVATIONS PERSONNELLES :

L'observation princeps n° I+ nous a été fournie par Monsieur le Professeur CABANNE à qui nous sommes redevables d'une partie du matériel histologique, et par Monsieur le Professeur DELBARRE et Madame le Docteur BASSET qui nous ont aimablement confié l'ensemble du dossier clinique et les biopsies ultérieures subies par cette malade.

Les observations n° 2+ et n° 3 sont encore dues à l'obligeance de Monsieur le Professeur DELBARRE et de Madame le Docteur BASSET.

Nous les remercions tout particulièrement de nous avoir permis l'accès de leur service et d'avoir bien voulu nous autoriser à consulter l'imposant dossier clinique, radiologique, biologique et histopathologique de ces malades.

L'observation n° 4++ nous a aimablement été donnée par Monsieur le Professeur CABANNE, et complétée à l'aide des documents cliniques de Messieurs les Professeurs PUTELAT et CHAPUIS.

L'observation n° 5 nous a été envoyée avec son dossier radiologique par Monsieur le Docteur BARGUIL de Saint-Brieuc que nous remercions vivement de sa collaboration.

+ *Ces deux observations ont été publiées en I964 dans le Bulletin de la la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (42)*

++ *Cette observation a été rapportée en I966 dans le Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie (33) et dans les Annales d'Anatomie Pathologique (25).*

OBSERVATION n° I

Jacqueline SA....., 46 ans, religieuse de son état.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Ils sont dominés par des manifestations allergiques qui sévissent dès le plus jeune âge : des poussées d'eczéma, d'urticaire, de rhinite spasmodique de printemps, ont marqué cette malade durant toute son adolescence. De nombreuses crises asthmatiques compliquées de bronchites, se sont manifestées dès l'âge de 7 ans, s'atténuant à I7-I8 ans, pour reprendre à 23-24 ans. A noter que la grand-mère de la malade était elle-même asthmatique.

D'autres antécédents sont retrouvés : une appendicectomie en I935, une typhoïde en I937 et une crise de cholécystite aiguë en I958.

B - RESUME CLINIQUE :

A l'âge de 8 ans, survient un diabète insipide avec polyurie - polydypsie à I0 litres quotidiens : conséquence possible d'un traumatisme affectif lors du décès de sa soeur.

Ce n'est qu'en I950 qu'un traitement par Post Hypophyse Polyvidone Choay est institué à la dose de 0,25 puis 0,50, puis 2 ml et la malade recevra au total I 800 g de polyvinylpyrrolidone. Les injections intra-musculaires sont mal supportées, entraînant l'apparition de cinq abcès fessiers, dont quatre seront incisés entre I956 et I959 ; le dernier ayant été traité par ultra-sons et s'étant fistulisé à la peau.
C'est alors que vont apparaitre les manifestations douloureuses ostéo-articulaires.

En Février I959,surgit une douleur coxale droite bien localisée, permanente, accentuée à l'effort et à la fatigue, entrainant l'insomnie et augmentant en intensité tout en restant modérée.Quelques mois plus tard, en Septembre I959, la survenue d'une douleur brutale dans les aines et les trochanters rendant la marche et le sommeil impossible, amène cette malade, apyrétique et par ailleurs en bon état général,à consulter le Docteur PERREAU (Dijon). La flexion de la cuisse et l'abduction sont limitées. Les radiographies du bassin montrent une tête fémorale droite irrégulière et déformée, sans pincement articulaire et à l'union tête-col, une ligne opaque oblique en bas et en dedans. Quant à la hanche gauche, elle est pour sa part normale.

De plus, l'examen clinique découvre des adénopathies multiples inguinales droites et sus-claviculaires, prélevées et confiées au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de DIJON (Coupes n° G. 5628 du 6.II.I959 et n° B. 57IO du 27.II. I959). Ces ganglions lymphatiques sont remaniés par d'étonnantes lésions d'histiocytose et de lipogranulomatose, qui vont longtemps laisser perplexes les nombreux anatomo-pathologistes consultés.

C'est alors, que seront envisagés les diagnostics de Maladie de GAUCHER, de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, de métastase ganglionnaire lymphatique de chordome et de myélome plasmocytaire, et c'est à cette époque que notre maître, Monsieur le Professeur CABANNE émet déjà l'hypothèse d'une "thésaurismose" en relation avec les injections parentérales de polyvinylpyrrolidone.

En janvier I960, Jacqueline SA... est hospitalisée à l'Hopital Cochin (Paris) dans le Service du Professeur DELBARRE, où elle sera suivie régulièrement par la suite, et fera l'objet de nombreuses hospitalisations et consultations.

Le tableau clinique devient alors plus complexe et peut-être schématisé en trois grands syndromes :

- une atteinte ostéo-articulaire,
- une atteinte du système réticulo-endothélial,
- une atteinte broncho-pulmonaire.

I) ATTEINTE OSTEO-ARTICULAIRE :

En I960, cette malade peut marcher sans canne, mais la station debout déclenche des douleurs. L'appui unilatéral droit est pénible mais encore stable et indolore à gauche. A droite, la flexion, l'adduction, l'adduction et la rotation externe sont limitées et la flexion est douloureuse. Par contre, seule l'abduction est limitée et douloureuse à gauche.

Les radiographies coxo-fémorales du I février I960, montrent une ostéo-nécrose des têtes fémorales, plus marquée à droite qu'à gauche. Le pôle céphalique droit est enfoncé, aplati, et détruit par quelques géodes, atteignant sur les clichés 0,5 à I cm de diamètre, et la partie supérieure du col du fémur est elle aussi, remaniée par cet aspect microgéodique. Du côté gauche, les lésions radiologiques de coxarthrose débutante se manifestent uniquement par une géode volumineuse située au niveau de la partie supéro-externe de l'épiphyse. Ces clichés ont été complétés par des tomographies qui ont permis d'affirmer l'intégrité des cotyles et des interlignes.

Le reste du squelette a aussi été étudié : la colonne vertébrale, discrétement ostéoporotique, est le siège d'une cyphose dorsale, avec déformation cunéiforme des vertèbres, bordées par quelques becs de perroquets. De plus, les têtes humérales sont décalcifiées et remaniées par des lacunes ostéolytiques ; par contre, le bassin et les os de la jambe et des avant-bras sont radiologiquement normaux.

Les douleurs articulaires nécessitent une ostéotomie plane oblique de varisation, avec pose d'un clou de Postel successivement du côté droit, puis à gauche. Au cours de ces interventions effectuées dans le Service du Professeur MERLE d'AUBIGNE, des prélèvements ont été effectués en vue d'un examen anatomo-pathologique sur un ganglion lymphatique inguinal droit, sur des fragments osseux, sur un fragment de synoviale coxo-fémorale (Coupes n° 4044 et n° 2 547 - Docteur BASSET).

En I964, une troisième intervention chirurgicale est pratiquée dans le même service, pour l'ablation du matériel d'ostéosynthèse.

En juin I965, une ténotomie des adducteurs, effectuée chez le Professeur Agrégé DEBEYRE, permet d'obtenir une adduction de 40° et une amélioration des douleurs. La hanche droite conserve une attitude vicieuse en rotation interne, mais ces douleurs accrues le soir à la fatigue, sont calmées par le repos et inexistantes la nuit. La malade marche avec deux cannes, mais peut s'en passer chez elle.

Une radiographie du bassin a été pratiquée dans les suites opératoires (radiographie du 2I.6.I966). Les têtes fémorales sont considérablement déformées et truffées de multiples géodes de toutes tailles, qui occupent maintenant les deux épiphyses. Il s'y associe des ostéophytes polaires supérieurs et de petites calcifications des régions polaires inférieures, traduisant l'atteinte des synoviales articulaires. De plus, deux nodules opaques, arrondis de 0,3 à I cm de diamètre environ, se projettent dans la région fessière gauche et semblent correspondre aux séquelles calcifiées des abcès, secondaires aux injections de Post Hypophyse Polyvidone Choay. *(Fig. n° I et 2).*

Recemment, la malade signale l'apparition de douleurs surtout nocturnes des deux épaules, aggravées, lors de l'appui sur les articulations et au cours des mouvements. Elles s'accompagnent d'algies à type de rhizarthrose, secondaires à la pression des racines des deux pouces.

2) ATTEINTE DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL :

La palpation abdominale retrouve une hépatomégalie douloureuse à la pression, dépassant de trois travers de doigt le rebord costal et perçoit nettement le pôle inférieur de la rate. Enfin, des ganglions lymphatiques bilatéraux, fermes, indolores et bien limités, sont découverts dans les aines, et prédominent à droite ainsi que dans l'aisselle gauche.

Fig. I - Déformation, par lyse géodique, des deux têtes fémorales, et deux calcifications, dont une nodulaire, de la région fessière gauche. (Obs. n° I - Bassin - 2I/6/I966).

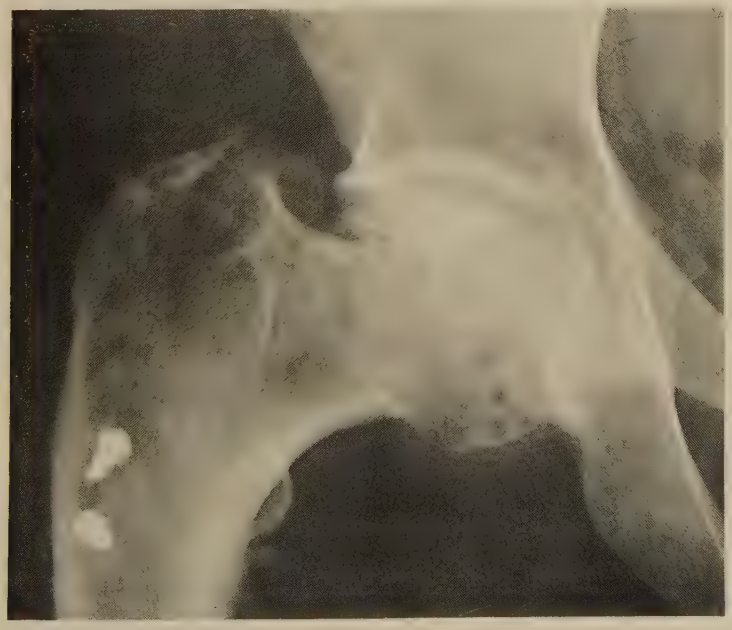


Fig. 2 - Multiples géodes à l'emporte pièce, parfois volumineuses, détruisant la tête fémorale, et ostéophytes polaires supérieurs. (Obs. n° I - Hanche droite - 2I/6/I966).

Un ganglion lymphatique inguinal droit est prélevé et soumis à l'examen histologique, au cours de l'intervention chirurgicale d'ostéotomie de varisation, pratiquée en I960.

Alors qu'à cette époque, l'atteinte pulmonaire semblait modérée, la survenue de crises d'asthme de caractères différents, nécessitent une nouvelle hospitalisation en Janvier-Février I964, destinée à préciser le degré de l'atteinte broncho-pulmonaire.

3) ATTEINTE BRONCHO-PULMONAIRE :

Les crises d'asthme, plus fréquentes, sont déclenchées par des phénomènes bronchitiques infectieux, et semblent améliorées par l'Ephédrine. La malade accuse une dyspnée d'effort intermittente, mais la radiographie pulmonaire est normale. La grande insuffisance ventilatoire de type obstructif est confirmée par les épreuves fonctionnelles respiratoires : les volumes statiques sont amputés de 25%, les tests dynamiques sont très profondément perturbés, mais améliorés par l'inhalation d'un broncho-dilatateur ; les signes obstructifs du creneau et du strapping sont majeurs ; enfin, il existe une grande distension, avec ralentissement de la distribution alvéolaire. Une ponction biopsie pulmonaire (coupe n° 4046 - Docteur BASSET -) ne révèle pas de lésions histologiques significatives.

Les divers examens biologiques pratiqués n'ont pas de signification majeure. En dehors d'une éosinophilie à 5%, l'hémogramme le dosage des lipides et des protides, la vitesse de sédimentation et la cholestérolémie sont normaux. La calcémie est à 9 mg/I00ml, le volume urinaire est en moyenne de 6 1/24 heures avec une densité de I,004.

C - ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE :

Tout au long de l'évolution de sa maladie, Melle SA... a subi, comme nous l'avons précisé antérieurement, une série de biopsies ayant porté sur des ganglions lymphatiques, des fragments d'os et de synoviale articulaire coxo-fémorale, et des indurations nodulaires de la région fessière.

I) GANGLIONS LYMPHATIQUES :

De multiples prélèvements ganglionnaires lymphatiques ont été effectués tant à DIJON qu'à PARIS.

- ganglions lymphatique inguinal droit (coupe n° B.5628 du 6.II.I959 Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon).

Le ganglion lymphatique se trouve profondément remanié et à peu près totalement détruit par d'étonnantes lésions d'histiocytose infiltrative. La structure lymphatique n'est plus reconnaissable qu'en

de rares points, sous la forme de follicules lymphoïdes à centre clair macrophagique, situés sous la capsule.

Partout ailleurs, apparaissent des amas de cellules réticulaires et d'histiocytes, pressés les uns contre les autres, en vastes nappes ou séparés par quelques pinceaux fibreux et de rares capillaires sanguins.

Ces histiocytes sont de types variés : histiocytes d'allure spongiocytaire avec un cytoplasme criblé de multiples vacuoles pressées les unes contre les autres ; histiocytes pauci-vacuolaires déformés par trois ou quatre vacuoles à disposition foliacée ; histiocytes renflés d'une grosse vacuole refoulant le noyau en périphérie et le faisant même saillir sous la membrane cellulaire comme le chaton d'une bague.

Quelque soit leur nombre et leur volume, rarement ces vacuoles sont optiquement vides, elles contiennent le plus souvent une substance grisâtre, anhiste, homogène ou feuilletée. Il existe également dans quelques cellules des amas d'un produit granuleux brunâtre. En de rares points, certains histiocytes prennent une allure plasmodiale en se parant de deux à trois noyaux. Ailleurs, cette infiltration semble entraîner une mort cellulaire en laissant persister dans les tissus des dépôts vacuolaires homogènes.

La coloration par le Chlorazol Fast Pink teinte la substance anormale en rose pourpre, et souligne d'un liseré plus ferme le contour des vacuoles. Par contre, les colorations par le Muci Carmin, le Trichrome au bleu ou au vert de P. MASSON et de SCHARLACH, sont négatives. Alors que par la technique de Mac Manus, la substance se teinte inconstamment en rose violacé.

Au terme de cette étude histochimique, le diagnostic s'oriente vers une maladie générale à type de "thésaurismose acquise", en relation avec les injections intra-musculaires de Post Hypophyse Polyvidone Choay.

- ganglion lymphatique sus-claviculaire (coupe n° B.57IO du 27.II.I959 du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon).

Le ganglion lymphatique sus-claviculaire présente une structure très comparable à celle du ganglion inguinal. Ici encore se retrouve la même infiltration par des histiocytes bourrés de substance pathologique d'aspect clair, lamelleux ou vacuolaire. Tout au plus, faut-il noter que cette infiltration est un peu moins prononcée que dans le ganglion précédemment analysé.

- ganglion lymphatique inguinal droit (coupe n° 2 547 du 24.3.I960 - Paris -).

Le ganglion lymphatique ne comporte plus de structure lymphoïde que dans sa région tout à fait périphérique. Entre le hile fibreux et cette bordure lymphoïde, toute la région moyenne du ganglion hyperplasique est constituée de façon homogène par de grandes cellules réticulaires, tassées les unes contre les autres, sans disposition particulière. La plupart de ces cellules ont un cytoplasme vacuolisé dont l'enclave est, soit légèrement colorée et d'allure colloïde, aux colorations usuelles, soit vide, mais le plus souvent, limitée par une sorte de membrane qui forme des cloisonnements à l'intérieur de la vacuole.

2) FRAGMENTS OSSEUX (coupe n° 4044 du 24.03.I960 - Paris)

Le prélèvement comprend des fragments d'os spongieux et de capsule articulaire.

L'os, très remanié, comprend des lamelles orientées en tous sens, parfois nécrosées, séparées par une moëlle adipeuse ou fibreuse. Cette dernière contient, en densité variable, des cellules histiocytaires vacuolisées, et d'abondants dépôts lamelleux ou granuleux grisâtres, semblant libérés par une désintégration des histiocytes.

Quant à la capsule, elle est atteinte d'un épaississement scléro-hyalin, avec présence de rares dépôts identiques aux précédents, disposés autour de capillaires sanguins atteints de capillarité sténosante.

3) SYNOVIALE ARTICULAIRE COXO-FEMORALE (coupe n° 2547 du 24.3.I960 - Paris-).

Synovite chronique infiltrative hyperplasique et papillaire majeure, réalisant des végétations massuées aurevêtement mésothélial pluristratifié. L'axe conjonctif de ces végétations est massivement infiltré d'histiocytes vacuolaires intriqués à des éléments lymphocytaires. Certains de ces histiocytes contiennent en outre, un matériel granuleux brunâtre. Ils se disposent dans les régions les moins atteintes autour des capillaires sanguins qui sont, dans la règle, le siège d'une congestion intense, avec oedème ou fibrose péri-vasculaire.

4) INDURATIONS NODULAIRES DE LA REGION FESSIERE (coupe N° 4045 - Paris)

Le tissu cellulo-adipeux et les faisceaux musculaires striés se montrent remaniés par de vastes nappes d'histiocytes, spongiocytaires ou feuilletée et grisâtre. L'ensemble forme un granulome de résorption, dissocié par de larges travées scléreuses.

D - CONCLUSIONS :

Cette malade de 46 ans est traitée depuis IO ans pour un diabète insipide par la Post Hypophyse Polyvidone Choay, et à reçu I 800 g de Polyvinyopyrrolidone. L'infiltration par la Polyvinylpyrrolidone a déterminé des lésions osseuses et réticulo-endothéliales prédominantes (adéno-hépato-splénomégalie) ainsi que des nodules fessiers pseudo-tumoraux aux points d'injection. L'atteinte respiratoire présentée par cette malade, ne peut être formellement rapportée à l'affection en cause, en raison d'une biopsie négative et d'antécédents bronchiques remontant au jeune âge.

OBSERVATION n° 2

Monsieur GUE... Elie, 55 ans, a été successivement boulanger, fruitier, puis garçon de bureau.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Ils sont jalonnés par des affections allergiques : en I948, survient un eczéma secondaire à la manipulation des artichauts et en I959, apparaît une allergie médicamenteuse au Dolpyc.

Il est interessant de noter l'existence en I955 d'une dermatose papuleuse, faite d'éléments arrondis et durs, s'étendant à la face interne du genou gauche et de la cuisse droite. Aucun examen anatomo-pathologique n'a été pratiqué à l'époque.

B - RESUME CLINIQUE :

L'histoire clinique de ce malade associe des manifestations endocriniennes, rhumatismales et respiratoires qui s'intriquent les unes aux autres.

I) LES MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES :

En Novembre I943, Monsieur GUE..., alors prisonnier à Berlin, voit apparaître à la suite d'un bombardement, un diabète insipide grave avec une polyurie et une polydypsie à 30 litres par jour.

En Avril I944, le malade rapatrié à l'Hopital américain de Neuilly, est traité par trois injections quotidiennes de IO unités d'extraits Post Hypophysaires ordinaires, après échec de cette thérapeutique par prise nasale.

En I947, est instaurée une série d'injections de Post Hypophyse Polyvidone Choay à la moyenne d'une injection intra-musculaire tous les trois jours. Jusqu'en I957, ce traitement est maintenu et équilibre la polyurie à trois à quatre litres par jour.

En I960, l'apparition d'abcès et de nodules douloureux des régions fessières, oblige à réduire la concentration des injections en produits actifs et à les remplacer par deux, puis un comprimé quotidien de Léodrine, qui sera maintenu jusqu'en I96I. Au total, ce malade a reçu 2 000g de polyvinylpyrrolidone par voie intra-musculaire.

2) LES MANIFESTATIONS RHUMATISMALES :

En I955, soit juit ans après le début du traitement par la Post Hypophyse Retard, apparaissent des arthralgies symétriques des genoux, à type de serrement, avec pyrexie à 38°. Ces douleurs irradient par paroxysmes et en éclairs vers les creux inguinaux. Les douleurs atteignent ensuite les deux épaules d'une manière symétrique. Cette symptomatologie oblige le malade à s'aliter d'octobre I955 à janvier I956. Les articulations apparaissent peu modifiées, sans augmentation de volume, ni hydarthrose. La vitesse de sédimentation est alors à plus de IOO mn pour la première heure, et ce n'est qu'au bout de cinq mois de traitement cortisonique que le malade est soulagé.

D'autres crises douloureuses identiques vont se succéder en I956 - I957 - I958 et I960.

3) LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES :

Les manifestations respiratoires n'apparaissent qu'à partir de I958. Elles consistent en crises de dyspnée asthmatiforme survenant tous les soirs pendant un mois. Le malade est réveillé par un picotement pharyngé et une sensation d'oppression thoracique. La dyspnée devient intense, avec polypnée inspiratoire, et une phase d'expectoration abondante lui succède. Puis, progressivement, s'installe un asthme permanent à dyspnée continue, survenant nuit et jour et au moindre effort.

En I959, l'insuffisance respiratoire s'est installée en dehors des crises dyspnéiques paroxystiques. En I962, elle est confirmée par une perturbation importante des épreuves fonctionnelles à type d'emphysème et de bronchospasme, avec insuffisance ventilatoire de type purement obstructif, améliorée par l'aleudrine. L'intensité de l'atteinte pulmonaire est telle, qu'elle domine l'évolution et met en jeu le pronostic vital.

Ce malade va faire l'objet d'un bilan clinique et biologique complet au cours des nombreuses hospitalisations effectuées de I962 jusqu'à ce jour.

4) L'EXAMEN CLINIQUE :

L'examen clinique révèle une cyphose dorsale à grand rayon, avec proéminence de l'abdomen, ainsi que des cicatrices d'abcès et de gros nodules dans les régions fessières, secondaires aux injections répétées de Post Hypophyse Polyvidone.

Les bruits du coeurs sont sourds mais réguliers, un oedème malléolaire bilatéral survient le soir, la tension artérielle est à I3/IO. Des algies sous-costales sont rattachées à une hépato-mégalie douloureuse de quatre travers de doigt, sans reflux hépato-jugulaire.

Au point de vue pulmonaire, la dyspnée d'effort et de décubitus est maintenant permanente, et oblige le malade à reposer en position demi-assise. Elle s'accompagne d'une expectoration abondante muco-purulente et mousseuse (200 ml par 24 heures). Le thorax est distendu, et l'auscultation montre une diminution du murmure vésiculaire avec râles ronflants à gauche. Il existe, sur la radiographie pulmonaire une accentuation bilatérale des opacités hilaires bronchovasculaires, avec images fibrillaires et trabéculaires plus importantes au niveau des deux bases. Cet aspect radiologique ressemble à celui rencontré au cours des fibroses pulmonaires séniles.

A la bronchoscopie, la muqueuse trachéo-bronchique est normale et une biopsie ne révèle aucun stigmate histologique de la maladie asthmatique (coupe n° II 805 - Février I962 - Docteur BASSET).

L'examen neuro-musculaire fait découvrir une atrophie rhizomélique avec hypotonie généralisée et fatigabilité importante des muscles. Les réflexes ostéotendineux sont faibles. Des douleurs sourdes surviennent dans les mollets au cours de la marche et sont réveillées lors de la pression des masses musculaires. L'étude éléctrique de stimulation et de détection ne montre pas de signes de dénervation. La biopsie du muscle quadriceps (coupe n° 3 422 - Septembre I962 - Paris) suggère l'existence d'un processus neurogène discret, car quelques rares aspects de dégénerescence musculaire sont aperçus mais trop limités pour être significatifs.

Les articulations et les segments de membres sont douloureux mais restent normaux dans leur aspect et leur volume. Seule la mobilisation des épaules, des coudes et des genoux provoque des craquements en sac de noix.

Les radiographies osseuses révèlent des altérations de la structure et de la trabéculation de la trame osseuse.

. radiographies des deux hanches : les articulations coxo-fémorales sont remaniées par de nombreux foyers d'ostéolyse bilatéraux, de petite taille, isolés ou confluents, localisés aux épiphyses et aux métaphyses. Ils voisinent avec quelques images nodulaires de condensation plus intenses au niveau des têtes fémorales. *(Fig. n° 3 et 4)*

. radiographie du genou droit : l'épiphyse et la rotule prennent un aspect tigré par la présence d'hyperclartés confluentes. De petits foyers condensés sont retrouvés uniquement sur le fémur.*(Fig. n°6)*

. radiographie de l'épaule gauche : hyperclartés confluentes et mal systématisées, localisées au niveau du trochin. *(Fig.n° 5)*

Des lésions identiques mais moins importantes sont retrouvées au niveau de la rotule gauche et des calcanéum.

C - ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE :

Les aspects histopathologiques de l'infiltration de la polyvinylpyrrolidone ont été retrouvés d'une façon diffuse au niveau d'un fragment d'os de crête iliaque, de la peau, d'un nodule de la région fessière, dans le foie, dans le poumon et au niveau d'un ganglion lymphatique axillaire et du tissu cellulo-adipeux péri-ganglionnaire.

I° - Crête iliaque : (coupe n° 3489 - Janvier I963 - Paris).

La préparation histologique ne nous a pas été confiée aussi, reproduisons-nous le compte rendu de Madame le Docteur BASSET.

"La moëlle est partiellement ou non, constituée de cellules bourrées d'inclusions polymorphes, les unes claires, optiquement vides, les autres basophiles d'aspect vitreux, d'autres, enfin, granuleuses et opaques. Elles forment soit une masse intra-cellulaire, soit plus souvent un amas inégal, hétérogène, fait de grains qui se colorent de façon variable.

La coloration d'Hotchkiss Mac Manus qui colore seulement certaines fractions, révèle ce caractère hétérogène. Le noyau des éléments surchargés est parfois central, parfois repoussé et périphérique. Certaines masses volumineuses paraissent extra-cellulaires. L'épaisseur des travées est irrégulière avec alternance d'atrophie et de remaniement, voire d'aspect de lyse de la bordure trabéculaire, au contact des médullocytes anormaux. Il existe çà et là des territoires normaux".

2° - Nodule de la région fessière : (coupe N° 3 745 - Paris)

L'aspect histologique est celui d'un granulome de résorption constitué d'histiocytes vacuolaires à l'état pur.

Ces éléments sont distendus par une substance grisâtre, parfois feuilletée, contenue dans une grosse vacuole unique ou dans plusieurs vacuoles de taille variable, pressées les unes contre les autres. Par places,les cellules vivaces disparaissent et il ne reste qu'un dépôt de substance grisâtre, sillonné par des pinceaux de sclérose. Cette dernière s'étend d'ailleurs aux zônes histiocytaires vivaces où elle prend une disposition pénicillée.

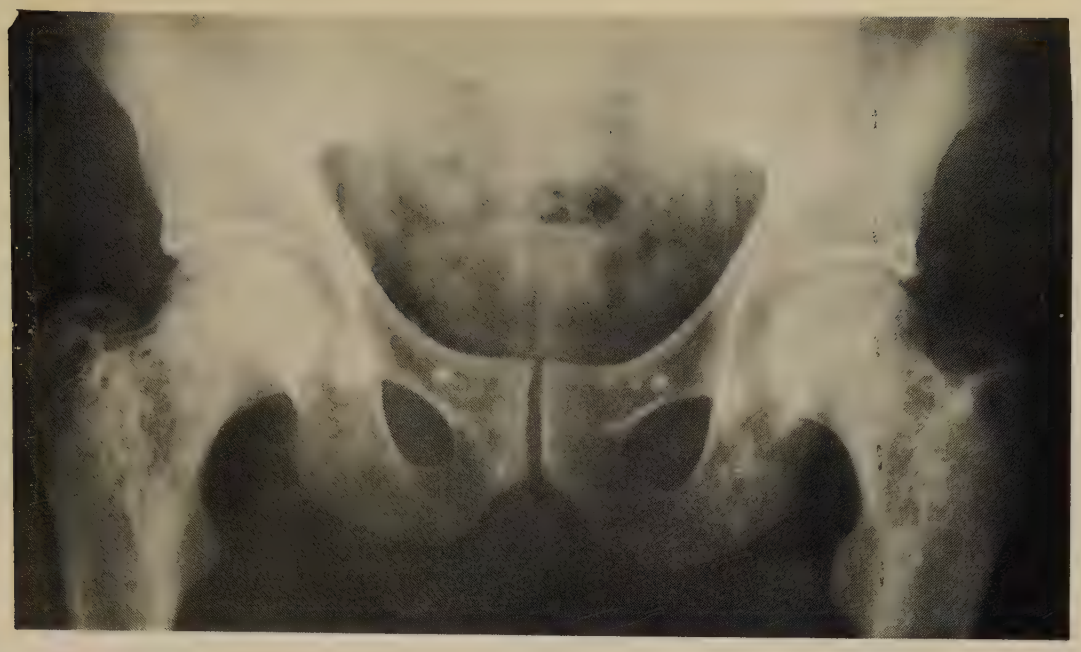


Fig. 3 - Remaniements ostéolytiques des deux têtes fémorales sans atteinte de l'interligne articulaire.
(Obs. n° 2 - Bassin - 6/2/I964).

Fig. 4 - Alternance des microgéodes épiphysaires et d'images nodulaires de condensation osseuse.
(Obs. n° 2 - Hanche droite - 6/2/I964).

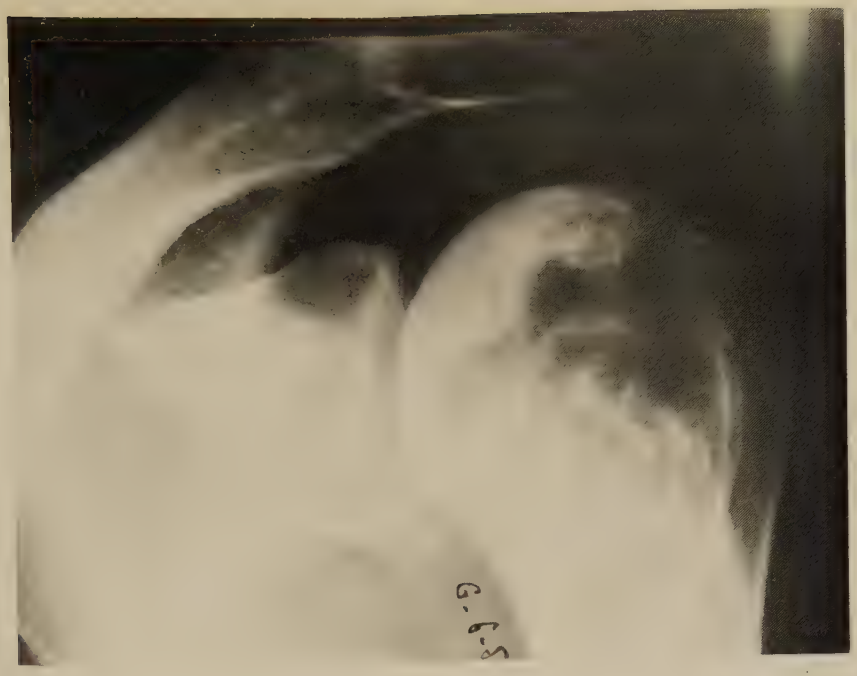


Fig. 5 - La tête humérale est altérée par des images d'hyperclartés confluentes, lui conférant un aspect tigré.
(Obs. n° 2 - Epaule gauche - 6/5/I963).

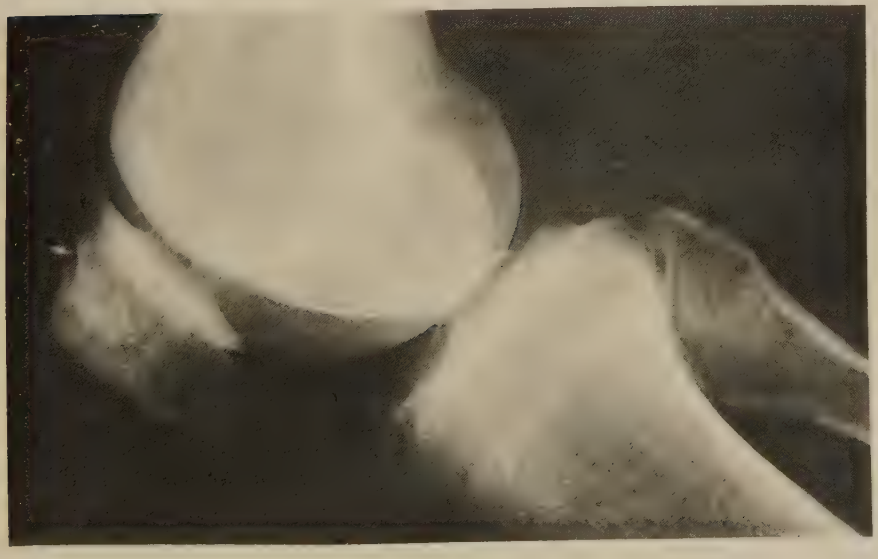


Fig. 6 - Même aspect radiologique de la rotule. De plus, les condyles fémoraux également atteints, associent des images nodulaires condensées.
(Obs. n° 2 - Genou droit - 6/5/I963).

La substance anormale, qu'elle soit intra ou extra-cellulaire, se colore en mauve intense par le Chlorazol Fast Pink.

3° - Peau (coupes n°4014-4070-4096-Paris)

Le malade a subi trois biopsies cutanées dont nous ignorons la localisation précise.

Quoi qu'il en soit, les lésions observées sont absolument identiques sur les trois prélèvements et se résument comme suit.

Sous un épiderme normal, le derme contient des histiocytes encombrés d'une substance grumeleuse brunâtre, ou des dépôts extra-cellulaires disposés électivement autour des capillaires sanguins. La présence de ces éléments suscite une prolifération périthéliale assez marquée et se complique, selon les points, soit d'une turgescence endothéliale, soit d'une hyalinose pariétale avec sténose plus ou moins marquée de la lumière. Ces histiocytes s'observent également isolés et en petit nombre, au sein d'un conjonctif dermique.

Après coloration par le Chlorazol Fast Pink ; le matériel grumeleux brunâtre, se teinte intensément en mauve et s'identifie de ce fait à la polyvinylpyrrolidone.

4° - Foie : (coupe n° 362I -Juin I963-Paris)

Le fragment de parenchyme hépatique subit une infiltration marquée par la polyvinylpyrrolidone, qui apparaît sous l'aspect d'un matériel granuleux, brunâtre, d'allure pigmentaire, se colorant intensément en mauve par le Chlorazol et en rose pourpre par le P.A.S.

Cette infiltration prédomine dans l'intestitium des espaces portes, sous la forme d'amas extra-cellulaires, dans le cytoplasme des hépatocytes, où ils se combinent avec de rares vacuoles grisâtres. Les hépatocytes les plus atteints se situent dans la région péricentrolobulaire, où il existe un large cerne de mottes pigmentaires intracellulaires.

Les cellules de Küpfer sont également atteintes par le processus sur un mode prédominant. Leur noyau n'est souvent plus visible et leurs contours très estompés. Si bien, que l'infiltration de ces éléments apparaît sous l'aspect de mottes granuleuses comblant la lumière des sinus.

5° - Poumons : (coupe n° 3690- Juin I963 - Paris -)

La biopsie pulmonaire a interessé la région distale de la lingula.

"Elle montre des lésions dystrophiques, emphysémateuses, avec çà et là des lésions de pneumonie réticulée, avec épaississement des travées et myomatose discrète des collets alvéolaires et des terminaisons bronchiolaires. La paroi de certains vaisseaux est épaissie avec segments d'arrêt.

Ce qui frappe surtout, c'est l'existence dans la zone sous-pleurale, au contact des capillaires, dans certaines cloisons et dans le conjonctif broncho-vasculaire, de ces grandes cellules histiocytaires et des amas granuleux identiques à ceux précédemment décrits au niveau des autres viscères."

6° - Ganglion lymphatique axillaire et tissu adipeux périganglionnaire (coupe n° 3690 - Juin 1963 - Paris)

Le prélèvement comprend un petit ganglion lymphatique entouré d'une large nappe de tissu cellulo-adipeux.

Le ganglion lymphatique est le siège d'une lymphadénite chronique résorptive, avec présence d'amas granuleux brunâtres et d'histiocytes bourrés des mêmes granulations prédominant dans les sinus médullaires et périphériques. Ces dépôts se retrouvent au surplus dans la capsule.

Le tissu cellulo-adipeux de voisinage est également parsemé des mêmes dépôts et des mêmes histiocytes, disséminés par éléments isolés dans la totalité du tissu à l'intersection de vésicules adipeuses et au voisinage des capillaires sanguins.

Des colorations spéciales multiples permettent de préciser les affinités tinctoriales de cette substance. Elle est faiblement basophile à l'Hématéine, Eosine-Safran et au Trichrome de Prenant, elle est colorée inconstamment par le P.A.S. et l'Orcéine et ne réagit pas au Carmin de Best. La réaction au Muci-Carmin, est discrétement positive. Par contre, elle est franchement teintée par le Rouge Congo au vert lumière et par le Chlorazol Fast Pink.

D - CONCLUSIONS :

Ce malade de 55 ans, est traité depuis 1943 pour un diabète insipide stabilisé en fin de compte par la Post Hypophyse Polyvidone Choay, ayant entrainé l'administration d'une dose globale de 2 000 g de polyvinylpyrrolidone.

La maladie s'est traduite par des manifestations viscérales, multiples à prédominence pulmonaire et rhumatismale.

OBSERVATION n° 3

Madame RA... Alice, 55 ans, est ouvrière spécialisée sur tour en métallurgie.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Les antécédents de cette malade montrent une susceptibilité aux angines et un contexte allergique avec alopecie, dermatose érythémato-squameuse secondaire au Chloramphénicol et réaction violente à une troisième injection d'extencilline en Novembre I963.

Madame RA... a subi à l'âge de 40 ans une hystérectomie pour leiomyomes, compliquée d'une embolie pulmonaire post-opératoire. Elle souffre enfin d'une névralgie cervico-brachiale gauche et d'une sciatique droite.

Un interrogatoire serré nous apprend que cette malade a reçu à l'âge de 46 ans, six séries de douze injections intramusculaires de Seti Retard soit une dose globale de I08 g de polyvinylpyrrolidone.

B - RESUME CLINIQUE :

Elle est hospitalisée en Novembre I964 dans le Service du Professeur DELBARRE pour une polyarthrite récidivante avec pyrexie à 40° C, s'accompagnant de douleurs articulaires des genoux, des poignets et des doigts et survenant par poussées incomplètement résolutives.

Le début des troubles remonte à Aout I963, ou apparaissent des poussées fluxionnaires des genoux, durant trois jours, associées à une hyperthermie à 40° C et succédant à un épisode diarrhéique de I0 jours.

A dater de ce jour, quatre épisodes rhumatismaux vont se succéder, en Septembre I963, février, juillet, et octobre I964. Ces phénomènes inflammatoires, accompagnés d'hyperthermie, vont se localiser tantôt aux genoux, tantôt à la région lombaire, tantôt aux genoux et aux doigts. Ces manifestations s'accompagnent d'une anémie oscillant entre 3 300 000 et 3 700 000 globules rouges, d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (92/I20/I37) Une recherche étiologique infectieuse s'est avérée négative (Antistrptolysine "O" du sérum à 80 unités, technique de WAHL), séro-diagnostics typhiques, paratyphiques et mélitococciques négatifs).

L'examen clinique ne montre que peu d'anomalies. Les articulations des doigts sont d'aspect normal, bien que la malade accuse une raideur matinale des deux mains durant quelques minutes.

L'étude des genoux ne réveille qu'ne légère douleur à la flexion opposée et à l'extension contrariée avec sensation de crépitation neigeuse perçue à l'oreille et à la palpation.

Les autres articulations ne sont pas touchées et l'examen général est normal et ne retrouve ni hépato-splénomégalie ni adénopathies, ni troubles sensitifs ou neurologiques.

Par contre, la palpation soigneuse de la région fessière révèle une induration profonde, située dans l'échancrure sciatique dont l'ablation sera alors proposée à la malade.

Les examens biologiques en dehors des poussées inflammatoires comportent une numération globulaire et une formule sanguine normales, une vitesse de sédimentation à I2 pour la première heure. Les réactions du Latex et de Waler Rose sont négatives ; le phénomène de Haserick et la recherche de cellules de Hargraves affirment l'absence de maladie lupique.

Les radiographies des articulations sont assez décevantes. Elles montrent sur les clichés du genou droit un aspect radiologique d'ostéochondromatose articulaire. La face postérieure de l'articulation est criblée de multiples corps étrangers paraissant calcifiés, siégeant dans les parties molles et en regard de l'interligne. Ceux-ci, bien individualisés , sont au nombre d'une dizaine, et atteignent sur les clichés de 2 à 6 mn de diamètre. Les plus gros sont ovalaires et les plus petits possèdent des contours irréguliers.

La radiographie de face du bassin révèle deux images opaques se projetant au niveau de l'aile iliaque droite. La première, volumineuse, grossièrement rectangulaire, à grand axe vertical, siège en dehors de l'articulation sacro-iliaque droite. Elle est cernée par un liseré opaque aux limites nettes, délimitant plusieurs opacités, de taille variable. La seconde, plus petite, se développe en dedans du pôle inférieur de la première. Elle est faite également d'opacités confluentes, non homogènes. *(Fig. n° 7)*.

La confrontation entre les données cliniques et l'aspect radiologique permet de penser que ces images représentent les séquelles calcifiées, secondaires aux injections intra-musculaires de Seti Retard.

C'est l'anatomo-pathologiste qui oriente le clinicien vers le diagnostic étiologique, après l'étude d'une biopsie synoviale et d'un fragment de crête iliaque.

Fig. 7 - Calcifications des nodules pseudo-tumoraux aux points d'injection.
(Obs. n° 3 - Bassin - I8/I2/I964).

C - ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE :

1) SYNOVIALE DU GENOU GAUCHE (coupe n° 4667 - Paris)

La séreuse articulaire se montre remaniée par des lésions majeures de synovite chronique hyperplasique et papillaire résorptive. Elle dessine, en effet, de volumineuses végétations arrondies ou effilées dont le revêtement synovioblastique, non ulcéré, apparaît pluristratifié.

Le conjonctif sous-mésothélial qui constitue l'axe de ces végétations, apparaît massivement infiltré par des histiocytes vacuolaires, contenant une substance gris sâle, homogène par des tractus densifiés. Ailleurs, la substance résorbée dans ces histiocytes, se modifie et prend l'allure de mottes granuleuses, brunâtres, d'allure pigmentaire. Elle existe également à l'état de dépôts feuilletés ou de traînées granuleuses brunâtres, paraissant à l'état libre dans le conjonctif, et semblant provenir de la désintégration des histiocytes.

Il s'y ajoute également un infiltrat lymphocytaire assez dense, dont les éléments s'intriquent aux histiocytes ou se réunissent en nodules assez bien individualisés. L'ensemble est irrigué par d'innombrables capillaires sanguins atteints d'une capillarité sténosante assez marquée, en rapport avec une prolifération périthéliale, développée dans un halo d'oedème qui, par places, évolue vers un cerne scléro-hyalin.

Il faut noter également que les éléments périthéliaux proliférants, sont fréquemment dissociés par des histiocytes de résorption, qui paraissent se disposer avec élection autour des capillaires sanguins dans les régions les moins atteintes.

Après coloration par le Chlorazol Fast Pink, les vacuoles et les dépôts interstitiels gris sâle, prennent une teinte pourpre intense. Il en est de même des mottes granuleuses brunâtres, d'allure pigmentaire, qui constituent l'une des expressions morphologiques de l'infiltration des tissus par la polyvinylyrrolidone au même titre que les vacuoles et les dépôts.

2) CRETE ILIAQUE : (coupe n° 4735 - Paris)

Au sein d'un os compact et spongieux, de structure normale, se remarquent en plusieurs points quelques histiocytes vacuolaires ou spongiocytaires isolés, dont les affinités tinctoriales sont identiques à celles qui ont été observées au niveau des histiocytes de la synoviale.

D - CONCLUSIONS :

Madame RA... Alice, 55 ans, a subi neuf ans auparavant, un traitement antihrumatismal composé de six séries de I2 injections de Seti Retard, apportant I08 g de polyvinylpyrrolidone. Cette thérapeutique détermine l'apparition aux points d'injection d'une pseudotumeur accumulative. De plus, la maladie se manifeste par une polyarthrite récidivante hyperthermique des genoux, des poignets et des doigts.

OBSERVATION n° 4

Monsieur VA... Georges, 45 ans, est boucher de son métier.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Les antécédents de ce malade sont marqués par un traumatisme crânien frontal droit en I944 et une saphénectomie droite en I960.

B - RESUME CLINIQUE :

En Aout I950, ce malade se voit affligé d'un syndrome polyuro-polydypsique, avec polydypsie à 6 litres quotidiens. Une thérapeutique par extrait purifié du lobe postérieur d'hypophyse (Post Hypophyse Polyvidone Choay) est instituée à raison de une injection intramusculaire de 1ml de ce produit, tous les 2 jours, Cette thérapeutique contrôle la soif pendant trente six heures environ, et s'avère efficace durant I4 ans.

En juillet I964, soit quatorze ans après le début du traitement, surviennent des manifestations dermatologiques curieuses. Le malade découvre un placard tégumentaire rosé et infiltré, large comme une paume de main, situé à la face antérieure du thorax, en regard du manubrium sternal. Une biopsie cutanée effectuée alors et confiée à un anatomopathologiste de lyon sans le contexte clinique, aboutit au diagnostic de xanthome cutané.

En juillet I965, ce malade vient consulter un dermatologiste : le placard cutané, de teinte érythémato-violacée, lie de vin ou brun roux en périphérie, s'étend maintenant aux mamelons et ne laisse persister qu'une plage achromique autour d'eux. A la palpation, les tissus sont massivement infiltrés et se mobilisent en bloc sur les plans profonds. La périphérie de la lésion apparait surelevée par rapport au centre, qui, lui, est déprimé. Les signes fonctionnels sont modérés et se manifestent par un léger prurit, et une gêne lors de la contraction des muscles pectoraux ou lors de mouvements respiratoires amples.*(Fig. n° 8)*

L'examen clinique ne permet pas de découvrir d'adénohépato-splénomégalie, ni d'altérations osseuses radiologiques.

C - ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE :

Une biopsie cutanée est pratiquée (coupe n° E.9303 du I6.6.I966 - Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon) et sur les coupes colorées par l'Hémalun-Phloxine-Safran, la physionomie de l'infiltrat n'est pas pathognomonique.

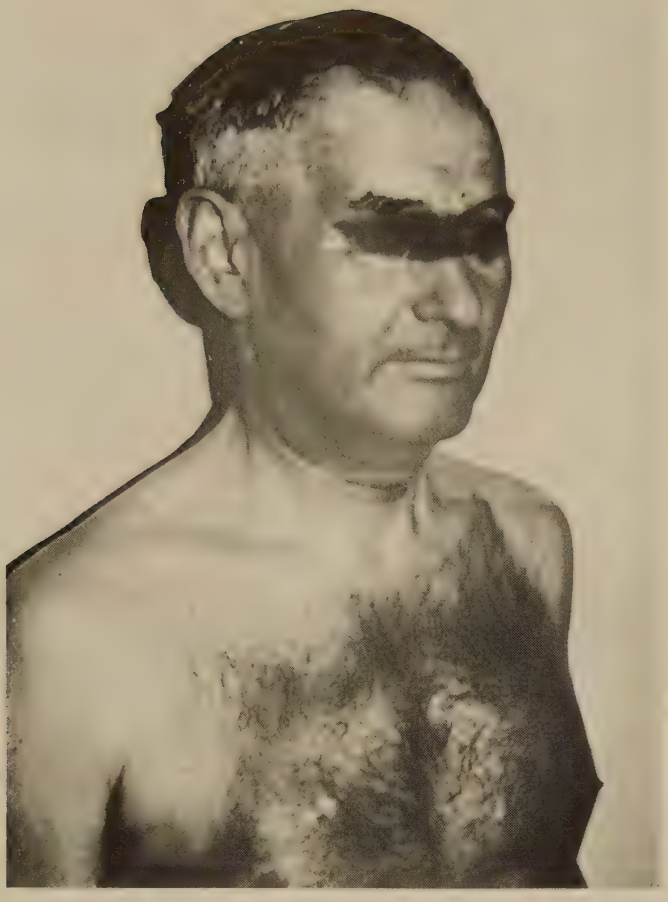


Fig. 8 - Dermatose infiltrative en vaste placard thoracique. Remarquer à la phériphérie de la lésion, sa coloration plus marquée et les deux cicatrices achromiques cruciformes des zones de biopsie. (Obs. n° 4 - E. 9303).

Il s'agit d'un infiltrat dermique uni ou pluri-nodulaire, mal limité, tantôt réparti en plages denses, tantôt disposé autour des annexes pilo-sébacées et sudoripares. Il se développe tantôt profondément dans le derme, tantôt au contact de la vitrée.

Cet infiltrat est fait de gros éléments réticulaires ou histiocytaires, aux contours ovalaires et au noyau nucléolé.

Il s'y associe des cellules macrophagiques de toutes tailles, volumineuses, spongiocytaires, parfois plurinuclées sur le mode de cellules de TOUTON. Entre les cellules, se disposent des flaques irrégulières et des logettes rondes, optiquement vides, correspondant à -l'accumulation de la substance dans les espaces inter-cellulaires.

Enfin, de discrets infiltrats lympho-histiocytaires ou plasmocytaires, se dispersent autour de vaisseaux marqués par une vaso-dilatation sanguine profonde.

En périphérie, l'épiderme refoulé quelque peu par le foyer infiltratif, demeure généralement normal. Il peut être aussi atrophié ou hyperplasié et hyperkératosique.

La substance accumulée apparait indifférente ou basophile, après coloration par l'Hémalun-Phloxien-Safran et ainsi ne peut être étiquetée. C'est alors que nous avons pratiqué de multiples techniques de coloration : à l'Orcéine, Muci-Carmin, Mac Manus, Kernechtrot, Rouge COngo alcoolique, Vert Lumière, Lugol et surtout Chlorazol Fast Pink.

Au terme de ces constatations histo-chimiques, nous pouvons donc affirmer que la substance accumulée est bien la polyvinyl-pyrrolidone.

On comprend aisément que sans cette série de colorations histo-chimiques, le diagnostic ait pû errer quelque temps et faire envisager successivement celui de xanthome cutané, de lipogranulome, de sclérodermie érythémateuse et de cyto-stéato-nécrose. Toutefois, le diagnostic de syndrome de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN est venu en premier à l'esprit, mais a pu être rejeté en l'absence de lésions osseuses du squelette, et devant la rareté des polynucléaires éosinophiles sur les coupes histologiques.

Les remaniements dermatologiques s'atténuent légèrement après la suppression des injections et leur remplacement par un comprimé quotidien de Léodrine.

D - CONCLUSIONS :

Ce malade de 45 ans, présente un syndrome polyuro-polydypsique nécessitant pendant I4 ans un traitement par la Post Hypophyse Polyvidone Choay soit au total 2 500 g de Polyvinylpyrrolidone.

La seule manifestation clinique qui amène le malade à consulter, est l'apparition d'un placard tégumentaire érythémateux et infiltré du manubrium sternal.

OBSERVATION n° 5

Madame LE GA... Marie, 53 ans, cultivatrice, gère sa ferme avec son mari.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Cette malade a présenté une congestion pulmonaire à l'âge de I4 ans et une laryngite aigüe à 24 ans.

En I933, I954 et I955, trois interventions chirurgicales sous anesthésie générale s'avèrent nécessaires pour des sutures tendineuses. Ces opérations n'ont pas été suivies de réanimation, aux dires de la malade.

Aucune affection allergique du type asthme, urticaire ou oedème de Quincke n'est à signaler, mis à part un eczéma péri-buccal secondaire à l'usage d'un savon et disparaissant lors de l'arrêt de l'utilisation de ce dermier.

B - RESUME CLINIQUE :

En I965, la survenue d'une cervicarthrose douloureuse fait prescrire au médecin traitant deux séries de I2 injections intramusculaires de Seti Retard soit une dose totale de 36 g de Polyvinylpyrrolidone.

En mai I966, elle consulte le Docteur BARGUIL pour une anesthésie cutanée de l'index et du majeur droit et une polyarthrose des membres inférieurs avec gonarthrose hydarthrosique.

Les radiographies du rachis cervical du 28.5.I966, confirment les lésions de cervicarthrose modérée, avec oncarthrose de C 4, C 5, C 6, et réduction du calibre du trou de conjugaison droit C 4-C 5, qui prend un "aspect en sablier".

Les arthralgies des membres inférieurs sont rebelles à toute thérapeutique anti-inflammatoire locale (injections intra-articulaires de Depomedrol, de Dilar, de Xylocaïne à I%) et générales (Phénylbutazone et Indocid).

Devant la persistance des manifestations articulaires non soulagées par ces thérapeutiques, un avis est demandé au Professeur BOURET de Reims qui fait pratiquer des arthrographies des genoux.

Les méniscographies gazeuses des deux genoux ne montrent pas de lésion évidente des ménisques interne et externe.

. genou droit : des hyperclartés multiples, confluentes et de petite taille, se projettent au niveau de la région métaphysaire inférieure du fémur. Ne possédant que les clichés radiologiques de face, il nous est difficile de préciser si ces aspects correspondent à des foyers d'ostéolyse, où s'ils ne sont pas simplement dus au contraste gazeux.

. genou gauche : des aspects radiologiques identiques à ceux précédemment décrits se projettent sur la région métaphysaire fémorale.

De plus, une grenaille de micronodules est découverte dans les parties molles en regard de la partie interne du plateau tibial, et paraît correspondre aux séquelles des infiltrations intra-articulaires des corticostéroïdes.

En présence de ces clichés radiologiques, non spécifiques, une biopsie de synoviale est adressée à Madame le Docteur BASSET (Coupe n° 24I3) qui établit le diagnostic d'arthropathie par infiltration à la polyvinylpyrrolidone.

C - ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE :

L'aspect histologique est celui d'une synovite chronique hyperplasique et papillaire résorptive fort curieuse (coupe n° 2 4I3 - Paris).

La séreuse dessine des végétations simples ou ramifiées, tapissées d'un revêtement synovioblastique proliférant et pluristratifié.

Les lésions les plus interessantes sont situées dans l'axe des végétations, et sont représentées par des histiocytes déformés par une grosse vacuole, refoulant en périphérie un noyau atrophié et arciforme. Ces vacuoles ne sont pas optiquement vides, mais sont comblées par une substance parfois anhiste, rose pâle, homogène, mais, le plus souvent, parcourue par des septa plus foncés lui conférant un aspect feuilleté. Plus rarement, ces histiocytes prennent une allure spongiocytaire avec présence dans leur cytoplasme de plusieurs vacuoles pressées les unes contre les autres. De tels éléments se répartissent en amas ou en travées, dans l'axe des végétations, ou se disposent en couronne autour des capillaires sanguins, où ils s'intriquent fréquemment à des éléments lymphocytaires.

La coloration par le Chlorazol Fast Pink B rend ces lésions encore plus évidentes en colorant en pourpre les vacuoles histiocytaires et en révélant de surcroit la présence de quelques dépôts feuilletés mal visibles sur la coloration standart.

D - CONCLUSIONS :

Cette malade 53 ans, a subi en I965 un traitement anti-rhumatismal pour une cervicarthrose, composé de 24 injections de Seti Retard représentant une dose globale de 36g de polyvinylpyrrolidone.

Cette thérapeutique s'est compliquée, dans les dix huit mois qui ont suivi, d'une atteinte articulaire des deux genoux, secondaire à une infiltration des tissus articulaires par la polyvinyl-pyrrolidone.

II - OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Les cinq autres observations ont été recueillies dans la littérature médicale de langue française.

L'observation n° 6 a été rapportée par Messieurs DUPONT et LACHAPELLE (53) ; l'observation n° 7 par Messieurs BAZEX, GERAUD, GUILHEM, DUPRE, RASCOL et CANTALA (8 - 9) ; l'observation n° 8 par Messieurs le COULANT, TEXIER, LEURET et GENIAUX (95 - 96) ; enfin les observations n° 9 et IO par Messieurs VILDE, CAULET, ADNET, HOPFNER et PRUOT (I49 - I50).

OBSERVATION n° 6

(LACHAPELLE - I966)

Madame ST..., 36 ans.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Aucun antécédent particulier n'est mentionné dans cette observation.

B - RESUME CLINIQUE :

Cette malade présente depuis I957 une symptomatologie de diabète insipide hypophysaire grave, avec polydypsie et polyurie, atteignant 20 litres par jour, et dont l'étiologie n'a pu être précisée.

Elle reçoit journellement une injection intra-musculaire de 2 ml de Pitressine Retard (Post Hypophyse Polyvidone Choay), soit 20 unités de Pitressine. Cette thérapeutique, instituée en avril I958, est poursuivie jusqu'en novembre I964, assure une compensation presque parfaite du diabète insipide et donne à la malade une vie quasi-normale.

Début I96I, elle vient consulter pour des manifestations dermatologiques caractérisées par un prurit, survenant par poussées, localisé surtout aux plis, et ne s'accompagnant d'aucune lésion tégumentaire.

Fin I96I, apparaissent les premières lésions dermatologiques. Ce sont de petites papules arrondies, à peine saillantes, de 3 à 4 mm de diamètre, de coloration rouge brunâtre et très purigineuse. Elle se développent d'abord au décolleté, puis s'étendent rapidement et en grand nombre à la base du cou et sur le haut du thorax. D'autres lésions, moins nombreuses, sont découvertes sur les membres supérieurs et la ceinture. L'examen clinique est par ailleurs négatif, et, en particulier, il n'existe ni hépato-splénomégalie, ni adénopathie palpable.

Une radiographie des poumons met en évidence une légère accentuation de la trame pulmonaire. Des clichés radiographiques des os du bassin et des trochanters n'ont pas permis de mettre en évidence de modifications osseuses. Les examens biologiques sont pratiquement normaux et la vitesse de sédimentation est à 8 mn pour la première heure.

Le premier diagnostic évoqué s"oriente vers celui d'une maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, mais le contexte clinique et la positivité de la cuti-réaction à la tuberculine infirment cette hypothèse, d'autant qu'un prélèvement histologique d'une papule du bras va nous donner la clef du diagnostic.

C - ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE :

Toute la hauteur du derme est centrée par un foyer nodulaire aux limites imprécises, refoulant légèrement un épiderme par ailleurs sans particularité.

D'autres foyers plus petits se répartissent autour des annexes cutanées (glandes sudoripares et sébacées, muscles arrecteurs et follicules pileux) et entre les lobules adipeux. Ces nodules sont constitués par des histiocytes à noyau nucléolé, des cellules géantes bourrées d'une substance amorphe qui se retrouve également entre les cellules. Par places, se remarquent quelques discrets infiltrats lympho-plasmocytaires. Cette substance amorphe, basophile, à la coloration par l'Hématéine-Eosine, prend un aspect feuilleté, lamellaire ou spumeux, évoquant alors des "bulles de Savon" pressées les unes contre les autres.

Une étude histo-chimique a été entreprise et a permis de préciser les affinités tinctoriales de la substance pour le Rouge Congo, le Kernechtrot, le Chlorazol Fast Pink, le Lugol et l'Orcéine.

Le contexte clinique et les aspects histiologiques évoquent une "thésaurismose" cutanée par la polyvinylpyrrolidone. Ce diagnostic se confirme par l'évolution. En effet, l'injection quotidienne de Pitressine P.V.P. est remplacée par trois injections de Tannate de Pitressine à 5 unités par jour.

Si la maladie hormonale n'est plus aussi bien équilibrée par cette nouvelle thérapeutique, la dermatose évolue favorablement. LE prurit diminue en intensité, aucune papule n'apparait plus, et les anciens éléments sont nettement moinssaillants et moins infiltrés.

D - CONCLUSIONS :

Cette malade de 36 ans, présente un diabète insipide traité pendant 80 mois par la Pitressine P.V.P. et reçoit ainsi I200g de polyvinylpyrrolidone.

Elle consulte pour une dermatose papuleuse, érythémateuse et prurigineuse, se développant à la base du cou, à la partie supérieure du thorax, aux membres supérieurs et à la ceinture.

D'autres localisations de l'infiltration par cette substance n'ont pas été mises en évidence, notamment au niveau du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques et de l'os.

Enfin, l'arrêt de la thérapeutique amène une régression de l'affection dermatologique.

OBSERVATION n° 7

(BAZEX - GERAUD - GUILHEM - DUPRE - RASCOL - CANTALA - I966)

Madame M..., Paule, 35 ans.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Cette malade, mère d'un enfant de 9 ans, n'a aucun antécédent personnel et familial.

B - RESUME CLINIQUE :

En mars I960, quinze jours après un accident de la circulation, avec traumatisme cranien, sans lésion radiologique ni perte de connaissance, survient un diabète insipide. Celui-ci se manifeste par une polydypsie à IO litres, une polyurie avec urines claires. La malade est alors traitée, sans qu'il soit fait de bilan, par la Post Hypophyse, tout d'abord en prises nasales ensuite en injections intra-musculaires.

En avril I96I, une hospitalisation est décidée dans un service de neuro-endocrinologie. La polyurie est alors à 5,200 litres, avec densimétrie variant de IOOI à IOO6. L'absence d'autres troubles endocriniens et le résultat des tests de CARTERS et ROBINS, à la nicotine de CATES et GARROT, et à l'Esidrex (700 mg par jour) permettent de confirmer le diagnostic préalablement porté. Les circonstances d'apparition et l'aspect radiologique normal de la selle turcique, font rattacher ce diabète insipide à une origine traumatique.

La malade est alors traitée par une injection intramusculaire quotidienne de Post Hypophyse Polyvidone Choay, de I ml, soit IO unités par jour. Ces injections sont pratiquées 4 jours par semaine et les 3 jours suivants sont consacrés à la prise d'Esidrex. Mais rapidement on est amené à prescrire à cette malade une injection de post-Hypophyse, tous les jours. Des manifestations dermatologiques puis rhumatismales vont surgir et dominer le tableau clinique.

I) LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES :

Un an après le début de cette thérapeutique, alors que le diabète insipide est à peu près bien équilibré, apparait une éruption cutanée discrétement prurigineuse, localisée au décolleté et s'étendant progressivement à la région cervicale, au thorax, au dos et aux membres. La malade continue alors le même traitement.

"Lors du premier examen, à la Clinique Dermatologique, en Juillet I966, l'éruption était constituée principalement d'éléments arrondis, bien limités, de coloration rouge vif , de 2 à 3 cm de diamètre,

nettement infiltrée, mais mobiles sur la partie profonde de la peau. Tantôt légèrement saillants et hémisphériques, parfois isolés, parfois groupés en placards, mais toujours nettement distincts".

De nombreuses papules (plus d'une centaine) sont groupées sur les parties latérales du cou et le décolleté antérieur. Elles sont rares et isolées sur le dos et les parties latérales du thorax. Au niveau des membres inférieurs existent quelques éléments de même aspect, mais de dimensions plus réduites.

"Au-dessous de la ceinture, les éléments se présentent parfois sous un aspect différent : il s'agit de nodosités de la dimension d'un pois, de consistance dure, adhérentes à la peau, qui, à la vitropression, conserve une couleur normale". Aucun phénomène douloureux ne se manifeste au niveau des points d'injection des piqures, et il n'existe pas d'infiltration profonde à ce niveau.

L'état général de la malade est excellent et des examens cliniques et biologiques permettent d'affirmer l'intégrité de tous les viscères et du système vasculaire.

2) LES MANIFESTATIONS RHUMATISMALES :

Succédant de quelques mois à la dermatose, apparaissent des manifestations rhumatismales à type d'arthralgies au niveau des coudes et des doigts, accompagnées d'une hydarthrose importante au niveau des genoux.

Les examens radiographiques ne décèlent aucune altération osseuse. La ponction articulaire ramène un liquide synovial jaune d'or, de caractère inflammatoire, mais dans lequel la présence de polyvinylpyrrolidone n'a pu être mise en évidence.

Nous ne possédons malheureusement aucune biopsie de synoviale ou d'os, et l'évolution actuelle de l'affection nous est inconnue.

C - ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE :

De nombreuses biopsies cutanées ont été pratiquées et ont été, soit fixées dans la liqueur de DUBOSC-BRASIL et inclue dans la paraffine, soit fixées dans le formol et coupées à la congélation.

Aux colorations standards par l'Hémalun-Phloxine-Safran, l'épiderme n'est pas modifié et la membrane basale intacte repose sur une couche intacte de collagène.

Par contre, dans le derme moyen, se remarquent de nombreuses cellules histiocytaires, séparées les unes des autres par des fibres de collagène pratiquement intactes.

Ces histiocytes possèdent un noyau clair, parfois nucléolé, et un protoplasme d'abondance variable. Les plus petits ont un noyau ovalaire. Les plus volumineux possèdent un noyau irrégulier, parfois monstrueux. D'autres encore, plus grands, contiennent plusieurs noyaux situés soit au centre de la cellule, soit en périphérie. Le protoplasme est celui d'un histiocyte banal, ou bien d'aspect vacuolaire, optiquement vide. Le cytoplasme apparaît alors cloisonné par de fines travées parallèles les unes aux autres, ou par des logettes conférant à la cellule l'aspect de bulles de savon.

Au milieu de cet infiltrat, les annexes de la peau sont histologiquement normales.

Des colorations plus spécifiques ont été faites. Les aspects infiltratifs cytoplasmiques ne prennent pas les colorations du Soudan III, IV ou noir, ce qui élimine le diagnostic d'une xanthomatose.

Mais avec les colorations au Lugol, au Rouge Congo et de Weigert, le cytoplasme histiocytaire apparaît comblé par des grains de petites dimensions, que l'on retrouve également dans le tissu interstitiel, autour des glandes sébacées, sous l'aspect de plages plus ou moins étendues et aux contours bien délimités.

Ces trois colorations permettent d'affirmer que la substance retrouvée dans les histiocytes et dans le tissu interstitiel, est bien la polyvinylpyrrolidone.

D - CONCLUSIONS :

Cette malade de 35 ans, est affligée d'un diabète insipide d'origine traumatique, nécessitant depuis mars 1960, une thérapeutique par la Post Hypophyse Polyvidone Choay en injections intra-musculaires.

Un an après le début de cette thérapeutique, vont apparaître des manifestations dermatologiques localisées au décolleté, au cou, au thorax et aux membres inférieurs.

A ce syndrome dermatologique vont succéder des manifestations rhumatismales douloureuses des coudes et des doigts, hydarthrosiques au niveau des genoux.

OBSERVATION n° 8

(LE COULANT-TEXIER-LEVRET-GENIAUX - I967)

Madame MO.... Juliette, 45 ans.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Madame MO.... Juliette, présente depuis Mai I964, un diabète insipide secondaire à un accident de la circulation, et compliqué d'une obésité et d'une aménorrhée.

Depuis plusieurs années, elle reçoit une injection journalière de Post Hypophyse Polyvidone Choay de IO unités, qui améliore d'une façon satisfaisante la polyurie-polydypsie.

B - RESUME CLINIQUE :

Six mois après le début de cette thérapeutique, apparait une pigmentation du visage, du cou et des plis sous-mammaires. Rapidement, et succédant à la pigmentation, surgissent des papules planes, confluant en plaques et conférant au visage un masque très particulier.

Le front est infiltré en totalité et donne l'impression d'une peau capitonnée, d'un rouge brun violacé en périphérie, avec un centre xanthochromique.

Les lésions papuleuses siègent au pourtour de la bouche et le cou est revêtu par un vaste collier à bords effrangés.

Sous les seins, des plaques oblongues, symétriques, par rapport au pli sous-mammaire, ont la même coloration et la même infiltration, mais le respectent.

L'examen clinique est par ailleurs sans particularité et les examens biologiques sont normaux en dehors d'une éosinophilie à 3% et d'une vitesse de sédimentation à 59/94 mm.

C - ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE :

Un fragment cutané a été prélevé et coloré par la technique de l'hématéine-éosine-safran.

L'épithélium de revêtement est rectiligne, atrophique, et sans papilles, et le derme profond fibreux et densifié. Par contre, le derme moyen est centré par un infiltrat cellulaire riche en histiocytes, lymphocytes et lymphoblastes. Au sein de celui-ci se remarquent trois types cellulaires distincts :

. de grosses cellules spumeuses, d'aspect brillant, à contenu réticulé et ayant la structure du verre pilé,

. des cellules réticulées, en toile d'araignée, avec un noyau central ou excentrique, d'où partent les branches du réseau,

. des cellules contenant des fragments foncés, colorables par l'hématéine et pouvant peut-être correspondre à des reliquats de noyau.

De nombreuses colorations spéciales ont été pratiquées, telles que celles de DOMINICI, du Rouge Congo, du Chlorazol, de l'Orcéine et du Muci-Carmin. Elles révèlent des structures histologiques absolument superposables à celles observées par la coloration standard. Toutefois, les dépôts intra- ou extra-cellulaires sont mieux visibles et prennent une allure grillagée ou en strates simulant des piles d'assiettes.

La coloration au Soudan III montre que la surcharge cellulaire lipidique est considérable. Les colorations au Mac Manus et au violet de Paris sont négatives.

Actuellement, un bilan chimique et biologique est en cours pour essayer de supprimer la thérapeutique par la polyvinylpyrrolidone.

D - CONCLUSIONS :

Cette malade de 45 ans, présente un diabète insipide, secondaire à un accident de la circulation, traité depuis plusieurs années par IO unités de Post Hypophyse Polyvidone Choay. La dose totale de polyvinylpyrrolidone reçue nous est malheureusement inconnue.

Six mois après le début de la thérapeutique, survient une dermatose papuleuse et infiltrative du visage, du cou et des plis sous-mammaires.

OBSERVATION n° 9

(VILDE - CAULET - ADNET - HOPFNER - PLUOT - I968)

Madame R... Marie-Louise, 63 ans.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

L'interrogatoire révèle que cette malade a reçu pendant 8 ans, et par période de 3 semaines, une injection quotidienne intramusculaire de produits retard composés de soufre, iode et Subtosan. On ignore la dose totale de polyvinylpyrrolidone injectée.

B - RESUMÉ CLINIQUE :

Madame R... est hospitalisée en Mars I966 dans le Service de Clinique Chirurgicale du Professeur BASTIEN pour une tumeur de la fesse droite apparue en I964.

Cette masse tumorale augmente progressivement de volume et avoisine maintenant IO cm et 5 cm dans ses plus grandes dimensions. Elle est difficilement mobilisable et adhère aux plans cutanés.

L'examen clinique ne montre rien de particulier. Le bilan biologique révèle une anémie discrète à 3 500 000 globules rouges, une vitesse de sédimentation à I3/32/I00 mm. L'électrophorèse met en évidence une hypoalbuminémie à 29,5 g/l, et hypogammaglobulinémie à 5 g/l avec α 2 globulines élevées à 6,5 g/l.

L'intervention chirurgicale d'exérèse effectuée en Mars I966 fait découvrir une tumeur sous-cutanée aux limites imprécises, située en dehors du plan musculaire.

Les suites opératoires sont simples et l'évolution sans complication.

Les auteurs ne mentionnent pas s'il existe d'autres altérations viscérales du système réticulo-endothélial et des os.

C - ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE :

I) MACROSCOPIE :

La pièce d'exérèse tumorale de 250 g, mal limitée en périphérie, est de consistance ferme. A la coupe, elle est plus ou moins blanchâtre, d'aspect marbré avec des reflets bistres ou brunâtres.

2) MICROSCOPIE :

A la technique de coloration standard, la formation est constituée de nappes cellulaires disposées en lobules, à centre parfois nécrotique.

Les cellules qui les constituent sont volumineuses et tantôt claires, tantôt spumeuses, tantôt vacuolaires, tantôt franchement hydropiques. Les limites protoplasmiques sont parfois indécises, et le noyau de petite taille, est refoulé en périphérie. Le matériel d'infiltration cytoplasmique d'aspect vitreux mais non réfringent, apparaît légèrement acidophile, parfois basophile. Il s'y associe des dépôts extra-cellulaires en petites mottes.

Les lobules cellulaires sont séparés par une trame réticulinique grêle.

En périphérie de la lésion, se remarque un liseré fibreux fait de fibroblastes et de trousseaux de fibres collagènes, au sein desquels se retrouvent quelques histiocytes vacuolaires isolés.

L'aspect histologique d'ensemble évoque donc celui d'une pseudo-tumeur par infiltration accumulative, dont il reste à identifier la substance thésaurisée.

Les colorations des lipides neutres, et de SCHULTZ sont négatives. Celles au noir Soudan B faites sur les coupes à la congélation et en papaffine, est positive de façon régulière.

Par contre, les colorations au Rouge Congo vert lumière et au Chlorazol Fast Pink sont très positives, et affirment l'existence de polyvinylpyrrolidone.

D - CONCLUSIONS :

Cette malade de 63 ans est hospitalisée pour une pseudo-tumeur de la fesse droite apparue progressivement en 2 ans.

La masse tumorale succède à des injections intramusculaires pratiquées durant 8 ans et par périodes de 3 semaines, de produit retard contenant du soufre, de l'iode, et de la polyvinylpyrrolidone.

O B S E R V A T I O N n° IO

(VILDE - CAULET - ADNET - HOPFNER - PLUOT - I968)

Madame B... Suzanne, 35 ans.

A - ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Les antécédents personnels de cette patiente sont marqués par deux hospitalisations à Caen en I963 et I965 pour fausses-couches. Deux curetages utérins ont été nécessaires et au cours de la dernière hospitalisation, la malade a reçu une perfusion de Subtosan à 35 g/l de polyvinylpyrrolidone.

B - RESUME CLINIQUE :

Cette malade enceinte de 2 mois, en parfaite santé jusqu'alors, est hospitalisée le IO février I967 dans le Service du Professeur VILDE pour un état subfébrile, des douleurs osseuses, des membres inférieurs, des céphalées frontales rebelles et une masse ganglionnaire lymphatique axillaire.

Les troubles sont apparus le I5 janvier I967 et se caractérisent par des douleurs paroxystiques de l'hypocondre gauche, une pyrexie à 38°, des vomissements bilieux. Ces manifestations sont rattachées par la malade à son état de grossesse.

Sept jours après le début de ces troubles, surviennent une éruption érythémateuse de consistance infiltrée, au niveau des avant-bras et des membres inférieurs, et des phénomènes douloureux dans les territoires correspondants.

Les manifestations cutanées régressent puis une nouvelle éruption apparait le 6 février et se maintient jusqu'à l'hospitalisation.

Ce sont les résultats des examens anatomo-pathologiques d'une biopsie cutanée et de la masse ganglionnaire lymphatique axillaire qui vont donner la clé du diagnostic.

C - ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE :

I) FRAGMENT CUTANE :

Le fragment cutané ne montre pas de lésion spécifique en dehors d'une simple capillarité subaigüe au niveau du derme.

2) MASSE GANGLIONNAIRE LYMPHATIQUE AXILLAIRE :

Elle est constituée par trois petits ganglions lymphatiques dont le diamètre avoisine 5 à 8 mm. Par place, les ganglions sont le siège d'une hyperplasie réticulo-histiocytaire. Dans les cordons et les sinus lymphatiques se remarquent :

- des histiocytes surchargés par un matériel brunâtre, plus ou moins sphérique, homogène ou lamellaire, prenant quelquefois les colorants de l'Hématéine mais aussi légèrement éosinophile ou chromophile.

- des macrophages plasmodiaux plurinucléés contenant des microgranulations pigmentaires ou des formations arrondies. Cette réaction macrophagique s'accompagne d'une sclérose fibroblastique modérée, et d'une hyperplasie réticulinique plus ou moins importante.

- des mastocytes, des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles.

De nombreuses colorations spécifiques ont été pratiquées : à la coloration par l'acide périodique Schiff, l'ensemble du matériel est négatif, mis à part quelques microgranulations faiblement colorées. Par contre, le matériel est fortement chromophile avec les techniques de coloration à l'Orcéine, au Rouge congo vert lumière, et au Chlorazol Fast Pink. Le matériel est également colorable par le Noir Soudan B et persiste après action de la pyridine. En fluorescence, le matériel accumulé émet une fluorescence spontanée vert orangé, d'intensité moyenne. Les colorations par le Giemsa, la Réticuline et les colorants des lipides sont négatives.

D - CONCLUSIONS :

Cette malade de 35 ans, enceinte de 2 mois, a subi en I965 une perfusion de Subtosan et a reçu de ce fait 35 g de polyvinylpyrrolidone.

En janvier I965, vont apparaître successivement des manifestations douloureuses des membres inférieurs et une éruption cutanée infiltrative et érythémateuse des membres.

Si la structure histologique des téguments s'avère sans particularité, il n'en est pas de même des ganglions lymphatiques axillaires qui présentent des aspects d'infiltration par la substance macromoléculaire.

Ces dix observations constituent l'ensemble de notre matériel, à partir duquel il nous est possible d'élaborer une étude clinique de la maladie provoquée par l'infiltration des tissus par la polyvinylpyrrolidone.

ETUDE CLINIQUE

Cette étude nous fera envisager successivement le contexte étiologique de l'affection et l'étude clinique proprement dite.

I - ETIOLOGIE :

L'analyse détaillée de ces observations nous permet de dégager les incidences du sexe et de l'âge dans l'apparition de la maladie et les facteurs étiologiques essentiels liés à l'affection traitée et au médicament utilisé, à la voie d'introduction de celui-ci, à la durée du traitement et à la dose totale de polyvinylpyrrolidone injectée.

A) SEXE :

Sur nos dix malades, huit sont des femmes (Obs. n°I, 3, 5, 6, 7, 8, 9, IO), et seulement deux des hommes (Obs. n° 2 et 4).

L'affection semble donc se développer avec prédilection dans le sexe féminin, mais cette conclusion est formulée avec réserve, étant donné le nombre restreint de nos cas.

B) AGE :

L'échelle des âges de nos malades, établie dans un ordre croissant est la suivante :

- 35 ans : (Obs. n° 7 et IO)
- 36 ans : (Obs. n° 6)
- 45 ans : (Obs. n° 4 et 8)
- 46 ans : (Obs. n° I)
- 53 ans : (Obs. n° 5)
- 55 ans : (Obs. n° 2 et 3)
- 63 ans : (Obs. n° 9).

Tous ces malades sont donc des adultes, les âges extrêmes étant 35 et 63 ans.

Le maximum de fréquence de l'affection se situe donc au cours des cinquième et sixième décennies, six de nos malades ayant entre 45 et 55 ans.

C) AFFECTION TRAITEE ET MEDICAMENT UTILISE :

Six malades présentent un diabète insipide ou une potomanie, traités par des injections régulières de Post Hypophyse Polyvidone Choay (Obs. n° I, 2, 4, 6, 7, 8).

Trois patientes atteintes d'une affection rhumatologique, ont reçu des thérapeutiques anthi-rhumatismales-retard contenant le support macro-moléculaire. Il s'agissait de Seti-Retard dans les observations n° 3 et 5 et d'une association d'iode et de soufre dans l'observation n° 9.

Enfin, une de nos malades (Obs. n° IO) a été victime d'un collapsus cardio-vasculaire ayant entraîné la mise en oeuvre d'une thérapeutique déchoquante par une perfusion de 500 ml d'une solution de Subtosan.

L'affection est donc le plus souvent secondaire à des injections de Post Hypophyse Polyvidone Choay, destinées à corriger un diabète insipide ou une potomanie.

Toutefois, le fait qu'elle apparaisse, après des traitements anti-rhumatismaux et déchoquants nécessitant l'emploi de polyvinylpyrrolidone à l'état pur ou associée à des produits actifs autres que l'hormone anti-diurétique, prouve le rôle pathologique de cette substance macro-moléculaire quel que soit son mode d'utilisation et la nature du produit actif associé.

D) VOIE D'INTRODUCTION :

Elle s'est faite par des injections intra-musculaires dans neuf cas (Obs. n° I, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) et par voie intra-veineuse, dans une seule observation (Obs. n° IO).

La voie intra-musculaire semble donc jouer un rôle déterminant, par rapport à la voie intra-veineuse, dans l'apparition de la maladie.

Cela se conçoit parfaitement, si l'on se rappelle que les injections intra-musculaires sont utilisées pour des affections au long cours apportant des doses importantes de substance macro-moléculaire, alors que la voie intra-veineuse est d'utilisation épisodique au cours des collapsus cardio-vasculaires.

E) DUREE DU TRAITEMENT ET DOSE TOTALE DE POLYVINYL-PYRROLIDONE :

Chez les malades traités pour un diabète insipide ou une potomanie, les doses totales de polyvinylpyrrolidone ont pu être déterminées avec précision :

- la durée du traitement, toujours longue, est néanmoins variable : 6 mois (Obs. n° 8) ; I an (Obs. n° 7) ; 6 ans (Obs. n° 6) ; IO ans (Obs. n° I) ; I4 ans (Obs. n° 4) ; et 20 ans (Obs. n° 2).

- Les doses totales de polyvinylpyrrolidone reçues par les malades, sont donc importantes et, dans la règle, proportionnelles à la durée du traitement. Elles atteignent respectivement : I200 g (Obs. n° 6) ; I800 g (Obs. n° I) ; 2000 g (Obs. n° 2) ; 2500 g (Obs. n° 4). Dans deux observations (Obs. n° 7 et 8) les quantités de polyvinylpyrrolidone n'ont pas été précisées par les auteurs qui les ont rapportées.

Chez les malades atteints d'un syndrome rhumatismal, les thérapeutiques anti-inflammatoires ont été utilisées en cures discontinues, durant des périodes variables : une des malades, (Obs. n° 5) a subi 24 jours de traitement au cours de l'année I965 en deux cures de I2 jours, à raison d'une injection par jour de Seti-Retard. Une autre (Obs. n° 3) a reçu en un an, 6 séries de I2 injections de ce même produit, correspondant à 72 jours de traitement actif.

Enfin, la dernière malade de ce groupe (Obs. n° 9) a été traitée pendant huit ans par des injections d'une association d'iode, de soufre et Subtosan, effectuées par cures de trois semaines. Malheureusement, le nombre de ces cures n'est pas précisé par l'auteur ayant rapporté l'observation.

Les doses de polyvinylpyrrolidone correspondantes à ces différents traitements, s'établissent comme suit : 36 g (Obs. n° 5) et I08 g (Obs. n° 3). Dans l'observation n° 9, la dose ne peut être connue pour les raisons énoncées ci-dessus.

Enfin, pour la dernière malade, (Obs. n° I0), la durée du traitement et la dose de polyvinylpyrrolidone administrée, sont aisées à déterminer, puisqu'elle a reçu une perfusion intra-veineuse unique de Subtosan, soit 35g de polyvinylpyrrolidone.

Il semble donc que la maladie a d'autant plus de chances d'apparaitre que le traitement a été plus prolongé, et que les doses de polyvinylpyrrolidone ont été plus élevées.

Cependant, un correctif doit être apporté à cette conclusion puisque l'affection peut se développer après une injection unique, et une dose relativement minime de polyvinylpyrrolidone.

0

0 0

TABLEAU n° I

N° DE L'OBSERVATION	SEXE	AGE	AFFECTION TRAITEE	MEDICAMENT UTILISE	VOIE D'INTRODUCTION	DUREE DU TRAITEMENT	DOSE TOTALE DE P.V.P.
I	F	46 ans	diabète insipide	P.H.P. Choay (I)	I.M.(2)	IO ans	I 800 g
2	M	55 ans	diabète insipide	P.H.P. Choay	I.M.	20 ans	2 000 g
3	F	55 ans	syndrome rhumatismal	Seti Retard	I.M.	72 jours	I08 g
4	M	45 ans	diabète insipide	P.H.P. Choay	I.M.	I4 ans	2 500 g
5	F	53 ans	syndrome rhumatismal	Seti Retard	I.M.	24 jours	36 g
6	F	36 ans	diabète insipide	P.H.P. Choay	I.M.	6 ans	I 200 g
7	F	35 ans	diabète insipide	P.H.P. Choay	I.M.	1 an	inconnue
8	F	45 ans	diabète insipide	P.H.P. Choay	I.M.	6 mois	inconnue
9	F	63 ans	syndrome rhumatismal	iode, soufre	I.M.	8 ans	inconnue
IO	F	35 ans	collapsus	Subtosan	I.V.(3)	I jour	35 g

(I) P.H.P. Choay : Pöst Hypophyse Polyvidone Choay

(2) I.M.. : voie intramusculaire

(3) I.V. : voie intraveineuse.

L'infiltration tissulaire par la Polyvinylpyrrolidone affecte principalement le sexe féminin, entre 40 et 60 ans.

Elle se rencontre plus fréquemment chez les sujets traités pour un diabète insipide ou une potomanie,et qui reçoivent de ce fait, des injections de Post Hypophyse Polyvidone Choay.

La voie intra-musculaire constitue un rôle déterminant dans la genèse de la maladie.

Celle-ci succède, en général, à une thérapeutique au long cours, apportant à l'organisme des doses importantes de polyvinylpyrrolidone. Toutefois, l'affection peut également apparaître après l'introduction de quantités relativement faibles de la substance macro-moléculaire.

Toutes ces constatations étiologiques sont résumées dans le tableau n° I.

II - ETUDE CLINIQUE PROPREMENT DITE :

La polyvinylpyrrolidone, par sa diffusion dans l'organisme suscite l'apparition de manifestations cliniques polymorphes, le plus souvent pluriviscérales.

Certaines de ces manifestations pourront devenir prédominantes par rapport aux autres, et constituer l'essentiel de la scène clinique. Dans d'autres cas, elles seront associées, et réaliseront le tableau d'une maladie générale à localisations multiples.

Elles atteignent électivement les articulations, les téguments, la zône des points d'injections, les poumons et les organes lymphoïdes et paralymphoïdes.

A) LES ATTEINTES OSTEO-ARTICULAIRES :

1° - Fréquence :

L'atteinte ostéo-articulaire est relativement fréquente, puisqu'elle se retrouve dans cinq de nos observations (Obs. n° I, 2, 3, 5, 7).

2° - Localisation :

Les articulations des genoux sont les plus touchées (Obs. n° 2, 3, 5, 7) avec celles des doigts (Obs. n° I, 3, 7). Celles des ceintures viennent en second lieu : épaules (Obs. n° I, 5) et hanches (Obs. n° I). D'autres articulations peuvent également être atteintes : coudes (Obs. n° 7) poignets (Obs. n° 3) et chevilles (Obs. n° 2).

3° - Signes fonctionnels :

Le malade vient consulter pour des douleurs, localisées tantôt aux articulations, tantôt à un segment de membre. Ces algies, le plus souvent sourdes au début, deviennent permanentes.

Elles s'intensifient rapidement en prenant un caractère explosif et soudain, puis elles évoluent par paroxysmes, gênant le malade dans ses activités et troublant son sommeil. De plus, elles sont rebelles aux thérapeutiques anti-inflammatoires habituelles.

4° - Signes Physiques :

L'examen clinique est assez décevant, car l'articulation est peu modifiée dans son aspect et son volume ; il faut insister sur l'absence de signes inflammatoires dans la majorité des cas.

La mobilisation des articles, et plus particulièrement les mouvements de flexion-extension, sont douloureux, et permettent de percevoir à la main ou à l'oreille, une sensation de "craquement en sac de noix".

Il arrive que ce syndrome rhumatismal s'accompagne d'une réaction hydarthrosique, notamment au niveau des genoux (Obs. n° 5 et 7) et des épaules (Obs. n° 5). La ponction articulaire ramène alors un liquide synovial jaune or, dans lequel la présence de polyvinylpyrrolidone n'a jamais pu être mise en évidence.

En somme, tous ces symptomes font songer à une arthrose dégénérative.

A l'inverse, dans une de nos observations (Obs. n° 3), la scène clinique évoque une polyarthrite subaigue,car la malade présentait une hyperthermie à 40°C, des poussées douloureuses et fluxionnaires paroxystiques à type de gonalgies et lombalgies, avec tuméfaction articulaire et signes inflammatoires. Cependant, le bilan biologique n'a permis de déceler aucune étiologie infectieuse ou rhumatismale à ce syndrome.

5° - Signes radiologiques :

Ils sont d'intensité variable selon les observations :

- ils peuvent faire totalement défaut, la texture osseuse restant strictement normale sur les radiographies (Obs. n° 5 et 7).

- dans d'autres cas, ils ne se traduisent sur certains articles que par de simples images d'ostéoporose, semblant sans rapport avec la maladie infiltrative comme le laisse supposer deux de nos observations (Obs. n° I et 2). Ils peuvent également faire apparaître une ostéo-chondromatose articulaire des deux genoux (Obs. n° 3), qui parait, elle aussi, avoir préexisté à la maladie infiltrative.

- les images les plus significatives semblent constituées par de petites zônes d'hyperclartés à l'emporte pièce, en général multiples atteignant la région épiphysaire, et conférant à l'os un aspect tigré. Elles peuvent au surplus, s'associer à de petites plages d'ostéo-condensation, donnant à l'os un aspect pommelé. Elles sont été découvertes avec prédilection au niveau des hanches (Obs. n° 2) des genoux (Obs. n° 2) et des épaules (Obs. n° I et 2).

- enfin, dans une de nos observations (Obs. n° I), ces altérations radiologiques deviennent majeures, et se sont compliquées d'une déformation et d'une destruction des têtes fémorales, avec pincement de l'interligne articulaire, simulant une coxarthrose ankylosante.

6° - Signes biologiques :

Les examens biologiques sont normaux, y compris les électrophorèses et les réactions de Sia et Waler Rose qui sont toujours restées négatives.

7° - Evolution :

Elle est difficile à préciser dans la plupart des observations, en raison du manque de recul. Cependant, il semble que l'affection rhumatismale, une fois installée, évolue pour son propre compte. Les thérapeutiques anti-inflammatoires locales ou générales, ne donnent que peu de résultats.

Dans l'observation n° 5, elles ont été totalement inefficaces, alors que dans l'observation n° 2, le malade n'a été que partiellement soulagé, après cinq mois de traitement par les corticoïdes. Enfin, dans l'observation n° I, seules les interventions chirurgicales de reconstitution articulaire, ont partiellement amélioré la malade.

L'étude clinique et radiologique de ces manifestations articulaires, permet d'individualiser trois formes cliniques :

- une forme arthralgique pure, sans manifestation radiologique (Obs. n° 5, 7).

- une forme arthrosique, évoquant un rhumatisme chronique dégénératif, avec altérations articulaires plus ou moins marquées (Obs. n° I, 2).

- une forme arthritique simulant un rhumatisme inflammatoire subaigu (Obs. n° 3).

B) LES ATTEINTES CUTANEES :

I° - Fréquence :

Elles constituent une manifestation clinique également fréquente, car elles se retrouvent dans quatre de nos observations (Obs. n° 4, 6, 7, 8).

2° - Aspects morphologiques des lésions :

L'infiltration des téguments par la polyvinylpyrrolidone provoque trois types de lésions élémentaires : des papules, des nodules et des placards infiltratifs.

a) les papules :

Elles apparaissent sous l'aspect de petites lentilles arrondies, à peine saillantes ou légèrement bombées, mesurant en moyenne 3 à 4 mm de diamètre (Obs. n° 6). Elles peuvent cependant devenir plus volumineuses, et atteindre jusqu'à 2 à 3 cm de diamètre (Obs. n° 7).

Elles sont de teinte rougeâtre ou lie de vin, et assez nettement circonscrites. Elles se disposent le plus souvent par éléments isolés, ou peuvent confluer en plaques (Obs. n° 8). Elles surviennent en peau saine, mais peuvent parfois être précédées par un érythème, s'estompant dès leur apparition.

b) les nodules :

Ils présentent l'aspect de nodosités de la dimension d'un pois, de consistance dure, adhérant à la peau, qui elle-même, n'apparait pas modifiée à la vitro-pression. Sous la ceinture, ils n'existent pas à l'état pur, et s'associent aux papules (Obs. n° 7).

c) les placards infiltratifs :

Ils apparaissent comme de larges zônes d'infiltration cartonnée, d'allure scléro-dermique, avec aspect capitonné de l'épiderme. A la palpation, les tissus sont comme injectés de suif, et se mobilisent en bloc sur les plans profonds.

Ils sont de teinte rosée lors de leur apparition, puis deviennent érythémato-violacés ou lie de vin. Leurs bords sont saillants et prennent parfois une tonalité d'un brun-roux (Obs. n° 4). Leur centre peut être déprimé (Obs. n° 4) ou apparaître xanthochromique (Obs. n° 8).

Lorsqu'ils atteignent le visage, ils paralysent la mimique, et lorsqu'ils se développent sur le thorax, ils peuvent légèrement gêner les mouvements respiratoires.

3° - Signes d'accompagnement :

Le prurit, plus ou moins féroce, constitue un bon signe d'accompagnement, et nous le retrouvons dans trois observations (Obs. n° 4, 6, 7) précédant ou accompagnant l'éruption.

4° - Les localisations :

Le visage et la partie haute du thorax sont atteints avec prédilection. La dermatose débute au décolleté et à la face antérieure du thorax (Obs. n° 4, 6 et 7) ou encore au visage (Obs. n° 8), électivement sur le front et le pourtour de la bouche.

Elle s'étend à la région cervicale, aux seine (Obs. n° 4, 6, 7, 8), et diffuse quelquefois au dos, aux membres supérieurs et inférieurs (Obs. n° 6 et 7).

5° - Evolution :

Elle ne nous est connue que pour les observations n° 4 et 6.

Pour la première, l'éruption ne s'est légèrement atténuée qu'après l'arrêt des injections de Post Hypophyse Polyvidone Choay.

Quant à la seconde, la suppression de la thérapeutique macro-moléculaire, a amené une stabilisation puis une atténuation des éléments cutanés préexistants, et enfin l'arrêt des poussées évolutives.

En somme, l'aspect très particulier des lésions élémentaires, et leurs modes d'association autorisent à individualiser quatre formes cliniques.

- une forme papuleuse pure (Obs. n° 6) caractérisée par des éléments disséminés sur la face et le tronc.

- une forme infiltrative pure en placards, (Obs. n° 4) atteignant électivement la face antérieure du thorax, et plus rarement le visage.

- une forme papulo-nodulaire (Obs. n° 7), comportant des papules de la région cervicale et du décolleté, et des nodules dispersés au-dessous de la ceinture.

- une forme papulo-infiltrative, (Obs. n° 8) groupant des éléments papuleux du visage, et des plaques infiltratives du front et des plis sous-mammaires.

C) LES ATTEINTES TISSULAIRES AUX POINTS D'INJECTION .

I° - Fréquence :

Elles sont loin d'être rares et se retrouvent dans les observations n° I, 2, 3, et 9.

2° - Localisations :

Elles se développent dans les muscles fessiers, aux points où sont injectés par voie intra-musculaire, les médicaments contenant la polyvinyl-pyrrolidone.

3° - Aspects cliniques :

Il est possible d'en décrire deux formes en fonction de leur volume :

- une forme pseudo-tumorale :

Dans cette éventualité, les lésions se présentent sous l'aspect d'une masse volumineuse, atteignant IO cm x 5 cm dans ses plus grands diamètres, de consistance ferme et véritablement fixée aux tissus de voisinage, avec adhérencesaux plans profonds et cutanés. Son volume et la gêne qu'elle provoque, constituent le motif de l'hospitalisation chez une de nos malades (Obs; n° 9). Après exérèse, elle apparait sous l'aspect d'un massif irrégulier de 250 g, mal limité en périphérie. A la coupe, elle est faite d'un tissu blanchâtre et rétractile,marbré par des trainées bistres ou brunâtres.

- une forme nodulaire :

Ces lésions diffèrent de la précédente, car elles réalisent des nodules profonds de I à 4 cm de diamètre, enchassés dans les muscles fessiers. De ce fait, elles sont le plus souvent, découvertes à la palpation, lors q'un examen systématique, ou sur des clichés radiographiques du bassin, surtout lorsqu'elles sont parsemées de calcifications, comme dans nos observations n° I et 3.

Il faut également signaler que certains de ces nodules ont succédé à des abcès qui avaient été incisés et évacués (Obs. n° I et 2).

4° - Evolution :

De telles lésions, correspondant à un granulome de résorption chronique, avec sclérose hyperplasique, ont tendance à persister indéfiniment dans les tissus. Seule, l'exerèse est susceptible d'entraîner leur disparition.

D) LES ATTEINTES BRONCHO-PULMONAIRES :

I° - Fréquence :

Des manifestations broncho-pulmonaires ont été découvertes chez deux de nos malades (Obs. n° I et 2).

2° - Signes fonctionnels :

Elles se traduisent par des crises asthmatiformes, d'abord itératives, puis se compliquant rapidement d'une dyspnée permanente, d'effort et de décubitus.

Dans ces deux observations, les épreuves fonctionnelles pulmonaires affirment la défaillance respiratoire grave, par insuffisance ventilatoire de type obstructif.

3° - Signes radiologiques :

Les radiographies pulmonaires ne montrent que peu de lésions, en dehors d'une accentuation de la trame broncho-vasculaire périhilaire, identique à celle qui se rencontre lors des fibroses pulmonaires.

4° - Evolution :

Dans nos deux observations, l'évolution s'est faite vers une insuffisance fonctionnelle grave. Dans l'observation n° 2, associant des manifestations ostéo-articulaires et pulmonaires, l'atteinte est devenue prédominante, et conditionne même le pronostic par son évolution gravissime.

5° - Interprétation et signification des lésion

L'atteinte pulmonaire dans ces deux observations apparait quelque peu différente :

- dans l'observation n° I, le rôle de la polyvinylpyrrolidone dans la genèse de l'affection, est discutable. Car cette malade se présente, depuis son enfance, comme une pulmonaire chronique, avec des crises d'asthme apparues dès l'âge de 7 ans et poussées bronchitiques à répétition. La survenue de l'insuffisance respiratoire actuelle, est vraisemblablement la conséquence de cette pneumonie chronique. Ceci d'autant plus que la biopsie pulmonaire s'est révélée négative.

Toutefois l'accentuation brutale et le caractère permanent des crises dyspnéiques, apparues I4 ans après le début des injections de polyvinylpyrrolidone, et 4 ans après l'atteinte ostéo-articulaire, nous amènent à penser que la polyvinylpyrrolidone a peut être joué un rôle dans l'aggravation des lésions préexistantes.

Dans l'observation n°2, le rôle de la polyvinylpyrrolidone semble, par contre, évident. Les manifestations pulmonaires se sont produites spontanément chez un sujet sans antécédent bronchopulmonaire. Elles se sont déclarées II ans après le début des injections de Post Hypophyse Polyvidone Choay, et 3 ans après l'apparition des localisations ostéo-articulaires. Enfin, la biopsie pulmonaire a permis d'affirmer la présence de la substance macro-moléculaire dans le parenchyme alvéolaire.

E) LES ATTEINTES DES ORGANES LYMPHOIDES ET PARALYMPHOIDES :

I° - Fréquence :

L'atteinte des ganglions lymphatiques, du foie, et de la rate, a toujours été découverte fortuitement, lors de l'examen clinique et ne constitue jamais une manifestation sémiologique prédominante. Elle se rencontre dans trois observations (Obs. n° I, 2, IO).

2° - Aspects cliniques :

Les ganglions lymphatiques ont subi une infiltration par la polyvinylpyrrolidone dans trois observations (Obs. n° I, 2, IO).

Dans les observations n° I et 2, ils étaient nettement hypertrophiés, atteignant 2 cm de diamètre. Ils se montraient fermes, mobiles sous les téguments, indolores, isolés ou disposés en conglomérats. Ils ont été découverts dans les aires ganglionnaires superficielles axillaires, inguinales et sus-claviculaires.

Dans une observation (Obs. n° IO), ils étaient pratiquement normaux, cliniquement, et c'est la biopsie qui a révélé leur atteinte.

Le foie est nettement augmenté de volume dans les observations n° I et 2. Il déborde le rebord costal respectivement de 3 et de 4 travers de doigt. Il ne s'accompagne d'aucun reflux hépato-jugulaire. Un caractère important de cette hépatomégalie, est d'être douloureuse.Dans une de nos observations (Obs. n° 2), la ponction-biopsie a montré une infiltration massive des tissus par la substance macro-moléculaire.

La rate a été trouvée augmentée de volume dans une sule observation (Obs. n° I), où elle s'associait à l'hépatomégalie et à une adénomégalie.

O

O O

Au terme de cette étude clinique, il apparait que les manifestations sémiologiques de l'infiltration des tissus par la polyvinylpyrrolidone sont des plus polymorphes.

- une seule de ces manifestations peut être prédominante, alors que les autres localisations tissulaires restent latentes cliniquement.Il sera ainsi possible de décrire des formes simples à manifestations uniquement ostéo-articulaires, cutanées ou pseudo-tumorales (Obs. n° 4, 5, 6, 8 et 9).

- à l'inverse, l'atteinte de plusieurs tissus peut entrainer l'apparition de manifestations cliniques polymorphes et concomittantes. Elle réalise alors des formes associées dont l'expression clinique est des plus complexes : ostéo-pulmonaire lymphatique et ganglionnaire (Obs. n° I) ostéo-pulmonaire (Obs. n° 2), ostéo cutanée (Obs. n° 7) et ostéo-pseudo-tumorale (Obs. n° 3).

Toutefois, certaines observations privilégiées (Obs. n° I et 2) ayant permis des biopsies de tissus multiples - os, synoviale articulaire, peau, ganglion lymphatique, tissu musculaire de la fesse, poumons et foie - nous ont montré une infiltration de tous ces tissus, quelles que soient les manifestations cliniques. Ces faits nous amènent à penser que l'infiltration par la polyvinylpyrrolidone est toujours pluriviscérale, et que le diagnostic de cette maladie ne s'impose jamais d'emblée.

III - DIAGNOSTIC :

A) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic de l'infiltration tissulaire par la polyvinylpyrrolidone, n'est pratiquement jamais posé cliniquement, car les différentes manifestations de l'affection orientent vers les diagnsotics les plus divers.

I° - Les atteintes ostéo-articulaires :

Elles évoquent le plus souvent un rhumatisme chronique dégénératif ou plus rarement une polyarthrite chronique évolutive. Les bilans biologiques sont le plus souvent normaux et les images radiologiques non spécifiques. Le diagnostic est d'autant plus difficile à poser qu'il s'agit parfois de malades atteints d'un syndrome rhumatismal antérieur. De ce fait, les douleurs et les images radiologiques ont tendance à être rapportées à l'affection rhumatismale préexistante.

2° - Les atteintes dermatologiques :

Elles posent également des problèmes d'identification difficile. La dermatose papuleuse ou nodulaire évoque les diagnostics les plus divers : xanthomatose cutanée, lipogranulomatose, maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, ou encore maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN (Obs. n° 6). La dermatose infiltrative oriente plus volontiers vers une sclérodermie érythémateuse ou une cyto-stéato-nécrose (Obs. n° 4).

3° - Les formes pseudo-tumorales :

Elles font envisager d'emblée une relation possible entre la masse tumorale et les injections intra-musculaires antérieures et risquent de ce fait, d'être prises pour un simple abcès au point d'injection.

4° - Les atteintes broncho-pulmonaires :

Elles peuvent s'imposer comme une fibrose pulmonaire primitive ou comme une pneumopathie chronique si le malade possède des antécédents pulmonaires (Obs. n° 1).

5° - Les atteintes pluriviscérales à manifestations cliniques polymorphes :

Dans cette éventualité, le tableau sémiologique des plus complexes, associant des signes osseux, cutanés, pulmonaires, ganglionnaires lymphatiques et hépato-spléniques, évoque le plus souvent une maladie de système, une thésaurismose, voire même une collagénose.

B) DIAGNOSTIC POSITIF :

En réalité, une meilleure connaissance de l'affection devrait permettre de porter son diagnostic sans difficulté.

Il sera soupçonné devant quelques unes des manifestations déjà étudiées ou devant un tableau sémiologique complexe non évocateur. Cette hypothèse se précisera au vue du contexte étiologique, révélant la pratique d'injections médicamenteuses contenant de la polyvinylpyrrolidone.

Dès lors, il pourra être affirmé sans difficulté par la biopsie des tissus atteints, qui montrera les lésions caractéristiques de l'infiltration anormale par la polyvinylpyrrolidone qu'il nous faut maintenant étudier.

HISTOPATHOLOGIE

Dans l'étude histopathologique de l'infiltration des tissus par la polyvinylpyrrolidone, nous envisagerons successivement les aspects histo-cytologiques en microscopie optique, les aspects histo-chimiques et les aspects infra-microscopiques.

I - LES ASPECTS HISTO-CYTOLOGIQUES :

Ils sont actuellement bien commus tant par leurs lésions élémentaires que par leur répartition topographique dans les tissus.

A) LES LESIONS ELEMENTAIRES :

L'infiltration des tissus par la polyvinylpyrrolidone suscite trois types de lésions :

- des lésions cellulaires, representées par des histiocytes résorptifs de types variés,

- des dépôts interstitiels de la substance macro-moléculaire,

- des lésions associées, correspondant aux modalités réactionnelles générales des tissus au contact de cette infiltration.

I° - Les lésions cellulaires :

L'introduction de polyvinylpyrrolidone dans les tissus entraîne l'apparition d'un processus inflammatoire de résorption par les histiocytes du système réticulo-endothélial. Cette résorption impose à ces cellules une morphologie variable, liée au nombre et à la taille des vacuoles intracytoplasmiques, aux divers aspects de la substance résorbée, et au nombre des noyaux.

Il devient donc possible d'individualiser six aspects cellulaires distincts.

a) Type I : histiocytes plurivacuolaires ou spongiocytaires :

La cellule, de taille variable, possède un cytoplasme criblé de minuscules cavités, pressées les unes contre les autres, donnant un aspect spongiocytaire. Ce dernier est parfois difficile à mettre en évidence et nécessite, de ce fait, une variation continuelle de la mise au point de l'objectif. Ces micro-vacuoles s'orientent autour d'un petit noyau central.

b) Type II : histiocytes pauci-vacuolaires :

Le protoplasme est soufflé par trois, quatre, ou cinq grosses vacuoles, déformant les contours, et simulant des images en "bulle de savon" ou en "rosace".

Ces vacuoles ne sont pas optiquement vides, et contiennent, le plus souvent, une substance anhiste, homogène d'un gris sale.

Le noyau, parfois absent, sur certains plans de coupe, peut être refoulé à la périphérie de la cellule, ou bien rester central.

c) type III : Histiocytes vésiculaires :

Le protoplasme est distendu par une vacuole unique, occupant toute la cellule. Cette volumineuse vacuole est, soit optiquement vide, soit comblée par un matériel grisâtre. Elle peut également être segmentée par de fins cloisonnements, représentant très vraisemblablement les vestiges pariétaux des vacuoles préexistantes.

Le noyau, en forme de croissant, est rejeté à la périphérie, et fait parfois saillie sous la membrane cellulaire, en prenant l'aspect d'un chaton de bague.

d) Type IV : histiocytes feuilletés :

Souvent plus volumineux que les précédents, ils apparaissent déformés par une vaste cavité refoulant un noyau pycnotique ou absent. Dans cette cavité, la substance anormale se condense, semble-t-il, en trois à quatre bandes parallèles, simulant une "structure feuilletée".

e) Type V : histiocytes granuleux :

Ils sont nettement différents des éléments que nous venons de décrire.

Ce sont des cellules d'environ 25 mu, au cytoplasme éosinophile, comblé par des granulations et des mottes plus volumineuses de teinte brunâtre, d'allure pigmentaire. Ces dernières d'abondance variable, peuvent être nettement isolées les unes des autres, ou, au contraire, se réunir en conglomérats particulièrement denses. Le noyau, souvent retrouvé à la périphérie de la cellule, est pycnotique, ou atteint de caryolyse avec disparition quasi-totale.

f) Type VI : Histiocytes plasmodiaux :

Ils sont assez rares, et n'ont été retrouvés que lors de l'examen de ganglions lymphatiques (Obs. n° I) et d'un fragment cutané (Obs. n° 4) Dans les ganglions, ils apparaissent sous l'aspect d'éléments plasmodiaux peu volumineux, munis de 2 à 3 noyaux seulement, et contenant une vacuole n'occupant d'ailleurs pas la totalité du protoplasme. Dans les téguments, ils réalisent de grosses cellules spongiocytaires, centrées ou bordées par plusieurs noyaux qui leur confèrent une allure de cellule de Touton.

2° - Les dépôts interstitiels de polyvinylpyrrolidone :

Ce peut être soit des plaques de substance amorphe, d'un gris sale, soit des dépôts granuleux d'allure pigmentaire.

a) les plaques de substance amorphe :

Celles-ci de teinte gris sale, sont tantôt régulièrement arrondies ou ovalaires, tantôt et plus rarement, munies de contours peu visibles et irréguliers. Elles ne sont pas homogènes, et prennent le plus souvent une structure alvéolaire en nid d'abeilles, par coalescence des petites cavités, aux parois dissociées ou désintégrées.

Elles peuvent également être parcourues par quelques nervures plus ou moins parallèles, leur conférant un aspect feuilleté.

Ces dépôts sont particulièrement nombreux dans les tissus abondamment infiltrés, comme ceux des points d'injection ou des ganglions lymphatiques chez les malades des observations n° I et 2. De plus, ils coexistent avec les histiocytes vacuolaires, dans les régions où ces derniers sont déjà nombreux.

b) les dépôts granuleux d'allure pigmentaire :

Ils sont constitués par de fines granulations ou de petites mottes, de teinte brun pâle, ou gris fer, agglomérés en amas ou en traînées de taille relativement restreinte ne dépassant pas 25 à 30 mu.

Ils voisinent souvent avec des histiocytes au cytoplasme granuleux. Ils sont nettement moins abondants que les autres dépôts, et sont rencontrés surtout chez les malades ayant subi des injections de substance macro-moléculaire durant une longue période.

3° - Les lésions associées :

Quel que soit le tissu où elle se dépose, la polyvinylpyrrolidone entraîne des remaniements inflammatoires et des lésions vasculaires associées.

- les remaniements inflammatoires :

Ils varient selon l'intensité et l'ancienneté de l'infiltration par la substance macro-moléculaire. Lorsque celle-ci est peu abondante et d'apparition relativement récente, ils associent une congestion vasculaire marquée, un oedème et des infiltrats interstitiels lymphocytaires à disposition souvent nodulaire : ces altérations ont été aperçues dans certaines synoviales des observations n° 3 et 5.

A l'inverse, lorsque l'infiltration est abondante et ancienne, comme aux points d'injection et dans les synoviales (Obs. n° I et 2), les remaniements évoluent vers une sclérose inflammatoire.Cette fibrose encercle et pénètre le granulome résorptif, ou encore atteint le conjonctif sous-mésothélial de la synoviale, réalisant alors une synovite chronique scléro-hyperplasique.

- les lésions vasculaires :

Elles nous ont paru assez fréquentes et varient aussi selon l'intensité et l'ancienneté de l'infiltration.

Au début du processus infiltratif, les capillaires sanguins sont bordés électivement par des histiocytes vacuolaires. Il s'y associe également, un oedème péri-capillaire prononcé et une prolifération tourbillonnante des histiocytes adventiciels. De telles images nous ont particulièrement frappés dans les synoviales articulaires des observations n° 3 et 5.

A un stade infiltratif, plus avancé, l'oedème péri-capillaire disparait et fait place à une hyalinose pariétale sténosante, semblant s'établir sur un mode centripète. Les capillaires ainsi altérés sont souvent soulignés par des histiocytes granuleux et des dépôts d'allure pigmentaire. Nous avons observé ces faits, dans les téguments (Obs. n° 2 et 4) dans les synoviales (Obs. n° I et 3) et même dans les espaces portes (Obs. n° 2).

B) LA REPARTITION TOPOGRAPHIQUE DES LESIONS :

L'infiltration par la polyvinylpyrrolidone a été retrouvée dans de nombreux tissus : l'os, la synoviale articulaire, la peau, les muscles de la fesse, les ganglions lymphatiques, le tissu adipeux, les poumons et le foie.

I° - L'os :

Le tissu osseux a été examiné chez trois de nos malades (Obs. n° I, 2, 3). Il a été prélevé au niveau de l'articulation coxo-fémorale au cours d'une intervention de varisation (Obs. n° I) et au niveau de la crête iliaque par biopsie chirurgicale systématique (Obs. n°2 et 3).

Les stigmates d'infiltration ont été aperçus sur toutes les préparations, et se localisent toujours dans la moëlle osseuse, au contact ou au voisinage des lamelles.

Dans l'observation n° 3, ils se traduisent uniquement par des traînées ou des amas d'histiocytes vacuolaires. *(Fig. n° I7).*

Fig. 9 - Sequestre osseux bordé par des histiocytes vacuolaires et des dépôts granuleux d'allure pigmentaire. (Obs. n° I - Coupe n° 4404 - Coloration par le Chlorazol Gr x I25 environ).

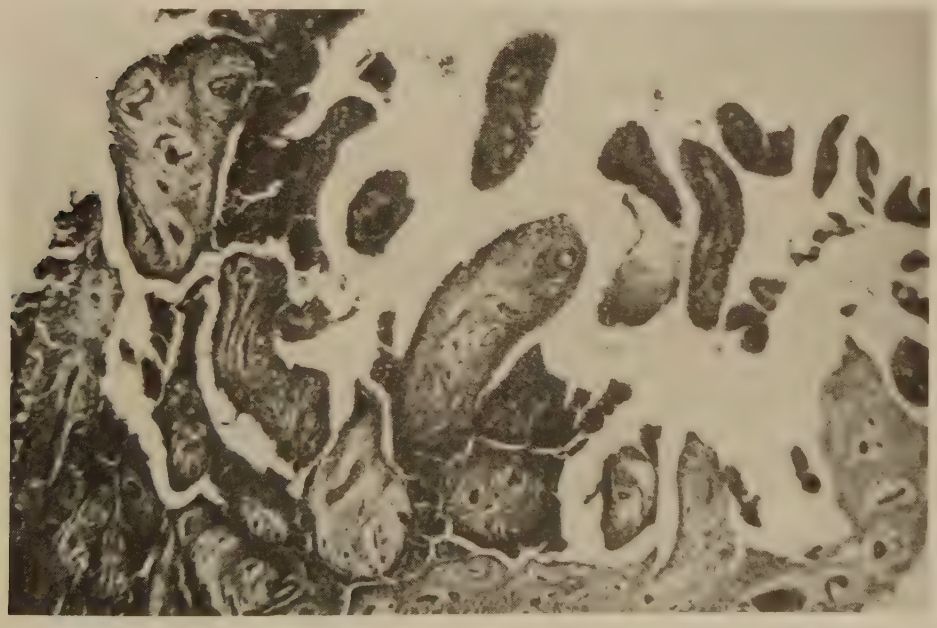


Fig. IO - Synovite chronique hyperplasique et papillaire avec congestion marquée des franges synoviales. (Obs. n° 5 - Coupe n° 2413 - Coloration par H.P.S. - Gr x 25 environ).

Dans les observations n° I et 2, ces histiocytes s'associent à des dépôts granuleux extra-cellulaires. Ces derniers prédominent nettement par rapport aux histiocytes dans l'observation n° I alors qu'ils restent en proportions sensiblement égales dans l'observation n° 2.

Le tissu osseux et la moëlle réagissent de façon variable au processus infiltratif : dans une de nos observations, (Obs. n° 3) l'os reste strictement normal. Dans les deux autres observations (Obs. n° I et 2) ils sont profondément modifiés : les lamelles osseuses apparaissent désorientées et atteintes d'une atrophie marquée. Par places, elles sont même nécrosées, et ne persistent plus qu'à l'état de petits séquestres (Obs. n° I) entourés de dépôts pathologiques. *(Fig. n° 9)*

L'ostéoporose diffuse et la nécrose parcellaire de l'os en petits foyers, expliquent donc parfaitement l'image radiologique.

Quant à la moëlle, elle apparait fibrosée au voisinage des lésions d'infiltration, alors qu'à distance, elle reste adipeuse.

2° - La synoviale articulaire :

Les fragments de synoviale examinés proviennent des articulations des genoux (Obs. n° 3 et 5) et de l'articulation coxo-fémorale (Obs.I)

Les lésions histologiques aperçues sont identiques dans toutes les observations.

La séreuse est hérissée de végétations simples ou d'un revêtement synovioblastique pluristratifié non ulcéré, atteint d'une hyperplasie assez marquée. Leur axe mésenchymateux est comblé par de nombreux histiocytes vacuolaires polymorphes, correspondant à la plupart des types que nous avons décrits, ainsi que par des dépôts amorphes ou granuleux, d'allure pigmentaire. *(Fig. n° IO)*

Dans les observations n° 3 et 5, les dépôts sont réduits à de rares amas granuleux voisinant avec de très nombreux histiocytes, alors que dans l'observation n° I, les dépôts sont beaucoup plus abondants que les histiocytes.

La présence de polyvinylpyrrolidone entraîne au sein des tissus synoviaux des modalités réactionnelles variées. Le revêtement synovioblastique réagit selon un mode hyperplasique, avec prolifération de ses cellules se disposant en couches pluristratifiées.

Le conjonctif sous-mésothélial présente des remaniements variés qui nous paraissent des plus interessants, et dont l'intensité semble liée à l'importance et à la densité de l'infiltration pathologique.

Chez les malades, des observations n° 3 et 5, qui ont reçu des petites doses de polyvinylpyrrolidone, les lésions sont peu importantes et semblent correspondre à un stade de début.

Outre les lésions vasculaires que nous avons déjà signalées, il existe une congestion assez diffuse avec oedème et infiltrat lymphocytaire à disposition nodulaire. Cet infiltrat entoure parfois quelques amas d'histiocytes vacuolaires. *(Fig. n° II)*

Chez la malade de l'observation n° I, longuement traitée par des doses massives de polyvinylpyrrolidone, le conjonctif sous-mésothélial évolue vers une sclérose dense, avec hyalinose plus ou moins marquée et capillarite sténosante. Dans cette même observation, la biopsie a également interessé un large lambeau de capsule articulaire. Celui-ci est parsemé essentiellement de dépôts granuleux disposés en trainées, et subit un épaississement scléro-hyalin marqué.

En somme, la lésion terminale correspond à une synovite chronique hyperplasique et papillaire infiltrative, avec épaississement scléro-hyalin de la capsule. Elle est souvent précédée d'une synovite hyperplasique et papillaire subaigüe avec congestion, oedème et infiltrat lymphocytaire.

3° - Peau :

Sur cinq de nos malades ayant fait l'objet d'une biopsie cutanée, (Obs. n° 2, 4, 6, 7, 8) quatre d'entre eux étaient atteints de manifestations dermatologiques patentes ayant orienté les prélèvements (Obs. n° 4, 6, 7 8) par contre, un seul d'entre eux (Obs. n° 2) a subi trois biopsies itératives systématiques, alors qu'il ne présentait aucune lésion cutanée.

Dans tous les cas, y compris celui du malade dont les téguments sont restés apparemment sains, les lésions infiltratives par la polyvinylpyrrolidone ont été retrouvées.

Dans trois observations (Obs. n° 6, 7, 8) elles sont essentiellement représentées par des histiocytes résorptifs de type varié, réunis en amas nodulaires au sein d'un derme fibrosé.

Dans l'observation n° 2, les lésions sont importantes et associent des histiocytes granuleux et des dépôts d'allure pigmentaire soulignant quelques capillaires sanguins et de rares glomérules sudoripares. *(Fig. n° I2 et I3)*

Dans l'observation n° 4, où les lés-ons sont particulièrement intenses, elles comprennent également des histiocytes vacuolaires en assez grand nombre, prenant la morphologie de cellules de Touton, ainsi que d'abondants dépôts ou plaques de substance amorphe. *(Fig. n° I4)*

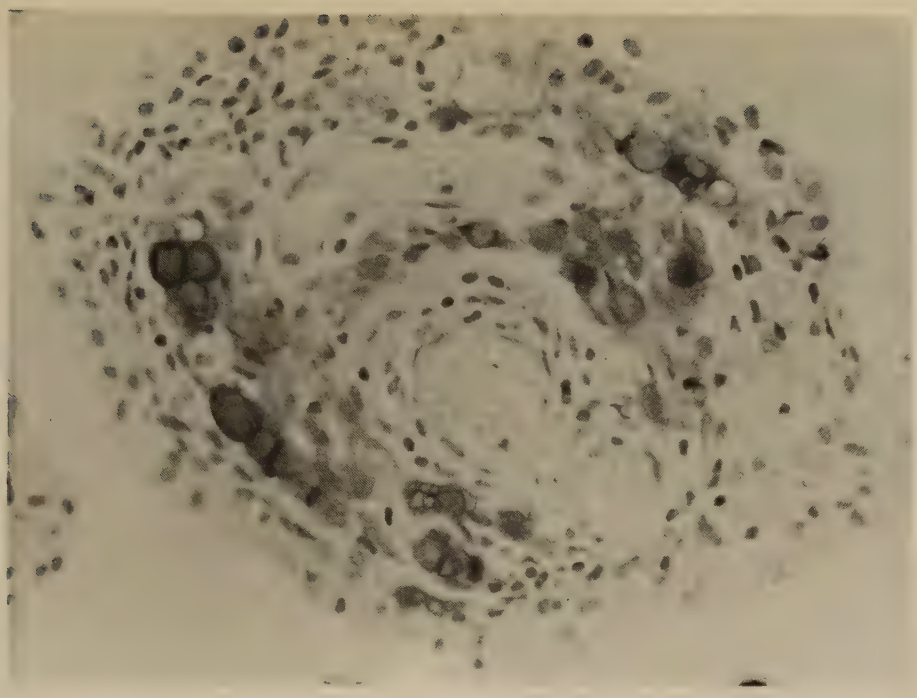


Fig. II - Histiocytes pluri-vacuolaires et vésiculaires, dispersés en couronne autour des capillaires sanguins ectasiés. Noter l'oedème interstitiel et l'infiltration lymphocytaire périvasculaire.
(Obs. n° 5 - Coupe n° 24I3 - Coloration par le Chlorazol - Gr x 250 environ).

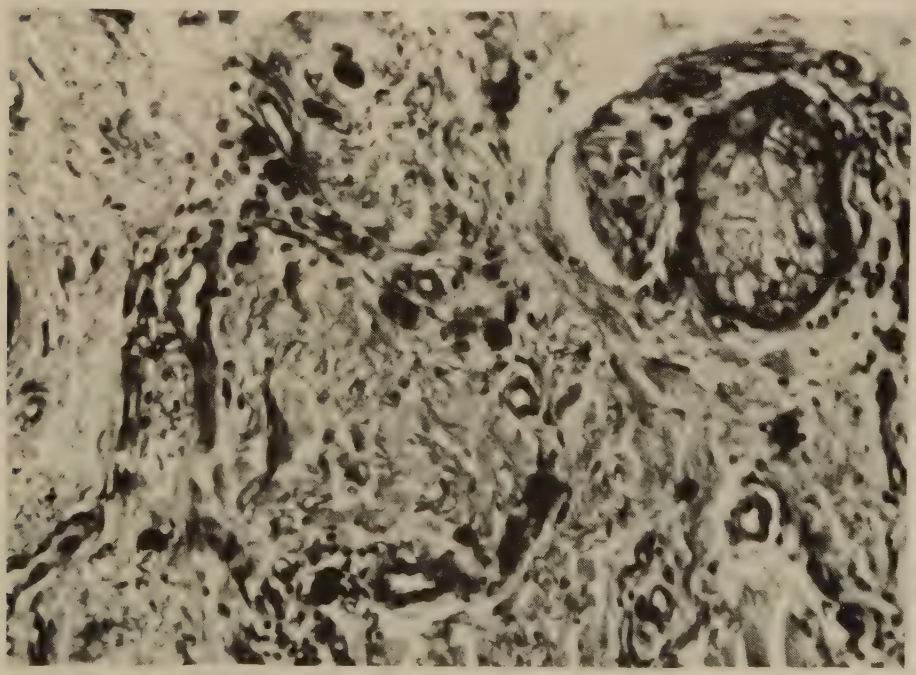


Fig. I2 - Dépôts granuleux d'allure pigmentaire, dispersés autour de capillaires sanguins et d'une glande sébacée, dans un derme fibreux. Remarquer la capillarite sténosante débutante.
(Obs. n° 2 - Coupe n° 40I4 - Coloration par le Chlorazol - Gr x I60 environ).

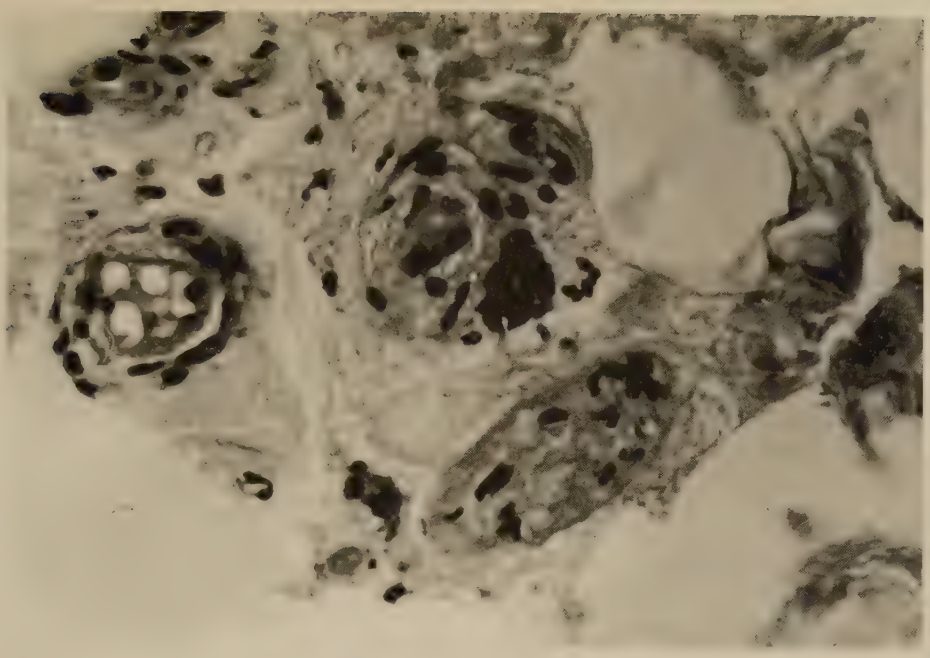


Fig. I3 - Gros dépôt, granuleux situé au contact d'un capillaire sanguin (centre de la photo) et flaque de substance amorphe (en bas à droite). Noter la prolifération fibroblastique débutante des cellules périthéliales.
(Obs. n° 2 - Coupe n° 4093 - Coloration par H.P.S. - Gr x 320 environ).

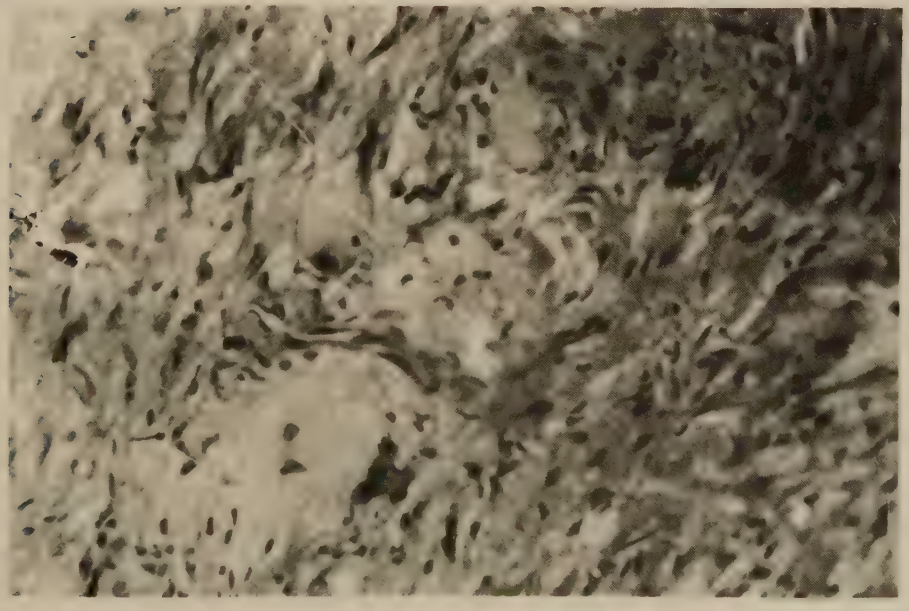


Fig. I4 - Infiltrat dermique de cellules vacuolaires spongiocytaires et volumineux histiocyte plasmodial.
(Obs. n° 4 - Coupe n° E.9303 - Coloration par H.P.S. Gr x I50 environ).

De tels remaniements s'accompagnent rarement de modifications épidermiques, en dehors d'une hyperplasie avec hyperkératose de surface (Obs. n° 4).

4° - Région musculaire de la fesse :

Les nodules pseudo-tumoraux de la région musculaire profonde de la fesse, apparus aux points d'injection de la substance macro-moléculaire, ont été prélevés chez trois de nos malades (Obs. n° I, 2, et 9).

Dans tous les cas, ils sont constitués par un abondant granulome de résorption, détruisant le tissu musculaire strié. Ce granulome est formé de massifs d'histiocytes vacuolaires polymorphes, spongiocytaires, plurivacuolaires, vésiculaires ou feuilletés. Il est tatoué par des dépôts extra-cellulaires disposés en petites mottes d'allure pigmentaire. Il est, enfin, cerné et dissocié par de larges travées de sclérose d'engainement, et de pénétration.

5° - Ganglions lymphatiques :

Les ganglions lymphatiques ont été examinés chez trois de nos malades (Obs. n° I, 2 et IO). Ils ont été prélevés dans les aires ganglionnaires superficielles axillaires (Obs. n° 2, IO) sus-claviculaires (Obs. n° I) et inguinales (Obs. n° I).

Lorsque l'infiltration est modérée (Obs. N° 2), les sinus sont comblés par des histiocytes résorptifs avec de rares dépôts dans les cordons.

Lorque l'infiltration est massive (Obs. n° I), le parenchyme lymphoïde est presque totalement détruit par une histiocytose résorptive: elle ne respecte que la périphérie du ganglion où persistent encore deux ou trois follicules lymphoïdes atrophiés, dont le centre clair contient parfois un ou deux histiocytes isolés de résorption. *(Fig. n° I5)* Dans le reste du ganglion, l'histiocytose majeure efface toutes les structures préexistantes qui ne sont plus reconnaissables. Des histiocytes de tous les types et des dépôts de substance amorphe, se pressent les uns contre les autres, et n'apparaissent dissociés que par de rares fibres collagènes, ainsi que par des capillaires, peut-être néoformés. *(Fig. n° I6)*

6° - Tissu adipeux :

De petits fragments de tissu adipeux ont été prélevés avec un nodule pseudo-tumoral de la région fessière (Obs. n° I) et avec un ganglion lymphatique axillaire (Obs. n° 2).

Ils apparaissent également parsemés des mêmes histiocytes résorptifs et de minuscules dépôts, disséminés par éléments isolés, à l'intersection de certaines vésicules adipeuses, et, le plus souvent, au pourtour des capillaires sanguins. *(Fig. n° I7)*

7° - Poumons :

Des prélèvements de tissu pulmonaire ont été pratiqués chez les malades des observations n° I et 2.

Si le fragment de poumon, de la malade de l'observation n° I est histologiquement normal, il n'est pas de même dans le cas n° 2.

Des histiocytes résorptifs et quelques dépôts granuleux sont découverts autour des capillaires dans certaines cloisons alvéolaires et dans le conjonctif péri-broncho-vasculaire. *(Fig. n° I8)*

Ils s'accompagnent d'altérations dystrophiques emphysémateuses, ou de pneumonie réticulée hypertrophique avec épaississement fibreux des cloisons alvéolaires. Il s'y associe une myomatose des terminaisons bronchiolaires et de certains collets alvéolaires. Il faut noter enfin, une hypertrophie pariétale de certains vaisseux, avec images de segment d'arrêt.

8° - Foie :

L'infiltration par la polyvinylpyrrolidone est importante et atteint tous les constituants de la glande (Obs. n° 2).

Les hépatocytes subissent une infiltration diffuse mais qui prédomine nettement dans la région péri-centro-lobulaire, sous la forme de granulations brunâtres d'allure pigmentaire, tatouant intensément le cytoplasme des cellules.

Les cellules de Küpffer sont, elles aussi, électivement atteintes et sont gorgées des mêmes granulations brunâtres. Certaines d'entre elles dont le noyau disparait, font place à un dépôt granuleux comblant la lumière du sinus. *(Fig. n° I9)*

Les espaces portes n'échappent pas au processus et des trainées brunâtres cernent les vaisseaux interlobulaires.

II - LES ASPECTS HISTOCHIMIQUES :

Ils seront étudiés grâce aux colorations spéciales et par l'histo-enzymologie.

A) LES COLORATIONS SPECIALES :

L'infiltration par la polyvinylpyrrolidone se présente sous des aspects morphologiques fort variés et devra être recherchée au niveau de tous les tissus.

Fig. I5 - Lésions majeures d'histiocytose infiltrative envahissant les sinus médullaires en ne laissant persister en périphérie que deux follicules lymphoïdes.
(Obs. n° I - Coupe n° 5628 - Coloration par H.P.S.
Gr x 32 environ).

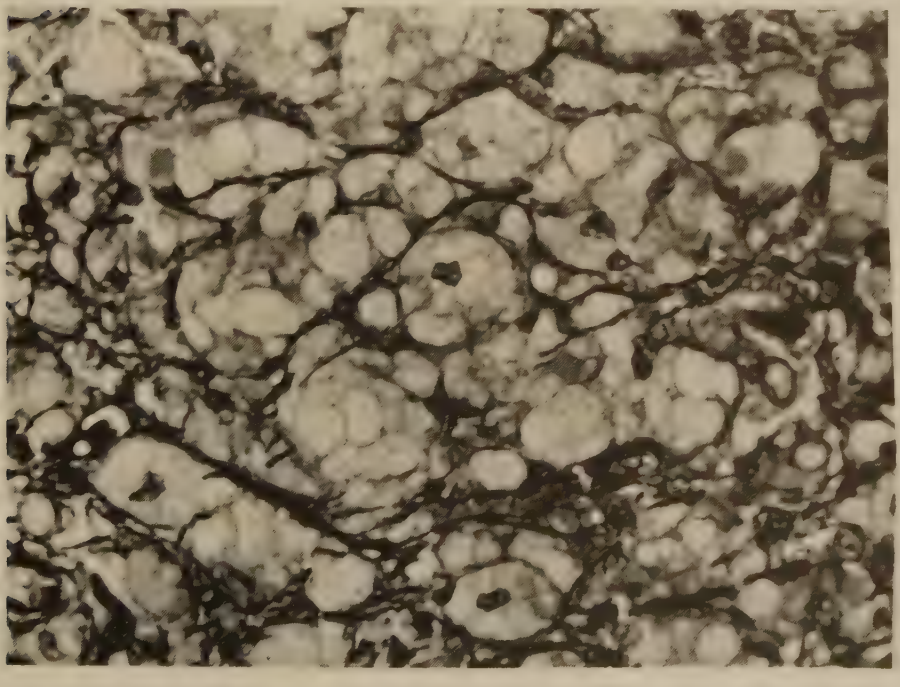


Fig. I6 - Volumineux histiocytes résorptifs spongiocytaires paucivacuolaires et vésiculaires dans un sinus médullaire lymphatique.
(Obs. n° I - Coupe n° B.5628 - Coloration par H.P.S. et Réticuline. Gr x 320 environ).

Fig. I7 - Magnifique histiocyte spongiocytaire (en haut à droite) et dépôts de substance amorphe (en bas à gauche), au sein d'une moëlle osseuse adipeuse. (Obs. n° 3 - Coupe n° 4735 - Coloration par le Chlorazol. Gr x 320 environ).

Fig. I8 - Histiocyte vacuolaire situé dans la paroi alvéolaire et au contact d'un capillaire dilaté. Noter au voisinage de l'infiltration, la fibrose débutante et l'épaississement pariétal de la cloison alvéolaire. (Obs. n° 2 - Coupe n° 3690 - Coloration par le Chlorazol - Gr x 320 environ).

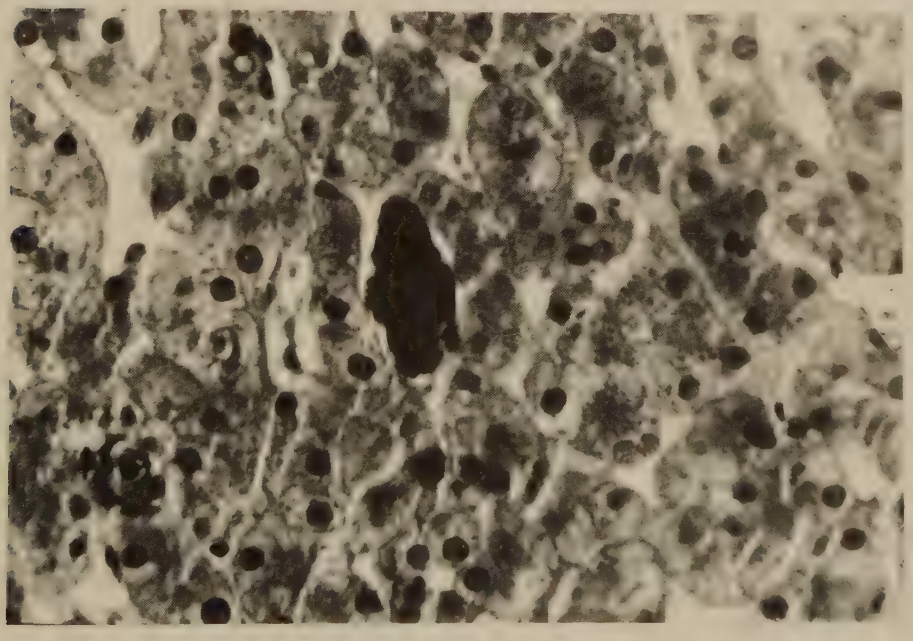


Fig. I9 - Dépôt granuleux d'allure pigmentaire dans un sinus hépatique.
(Obs. n° 2 - Coupe n° 362I - Coloration par le Chlorazol. Gr x 320 environ).

L'anatomo-pathologiste doit alors faire appel aux colorations spéciales, qui lui permettront d'identifier la substance accumulée dans les tissus. De plus, l'emploi de ces techniques permet de mettre en évidence l'infiltration, même très discrète, qui, sans elles, échapperait à l'examen par Les procédés habituels.

Les colorations spéciales se divisent en trois groupes selon leur efficacité : certaines sont véritablement spécifiques et donnent des résultats constants ; d'autres sont beaucoup moins électives et ont fourni des résultats inconstants ou variables selon les auteurs qui les ont utilisées ; d'autres enfin restent toujours négatives.

I° - Les colorations spécifiques :

Elles sont au nombre de deux : la coloration par le Chlorazol Fast Pink et celle par le Rouge Congo - Vert Lumière.

a) coloration par le Chlorazol Fast Pink :

Cette méthode de coloration, préconisée par PEARSE et encore appelée Jancso's Chlorazol Fast Pink, donne de très belles images histologiques.

Elle est utilisée avec succès, pour l'étude histopathologique de neuf de nos observations (Obs. n° I, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, IO).

La polyvinylpyrrolidone prend, en général; une teinte pourpre, mais qui peut varier du rouge brique au violet. L'intensité de la coloration dépend, pour une part, de la qualité de l'Hémalun de MAYER, et pour l'autre part de la rapidité de différenciation à l'alcool acide. Les noyaux cellulaires, quant à eux, sont teintés en bleu.

Cette méthode nous a semblée véritablement spécifique, par sa constance et son intensité. Elle fait parfaitement ressortir les aspects infiltratifs, sur le fond délavé de la préparation, qu'il s'agisse des histiocytes résorptifs ou des dépôts, et quelles que soient leurs variantes morphologiques.

Ces qualités nous obligent à rappeler brièvement la technique de la coloration :

Les coupes sont trempées dans l'eau puis sont plongées de dix à trente minutes, à la température de 60° C, dans le colorant composé de Chlorazol Fast Pink à I% et d'alcool à 50% pour IOO ml. Après rinçage, on contre-colore les noyaux pendant trois minutes dans l'Hémalun de MAYER. Les lames sont ensuite lavées, différenciées dans l'alcool acide à I%, puis relavées jusqu'à ce que les noyaux soient bleus. Enfin, elles sont déshydratées, éclaircies et montées dans une résine synthétique (Polysthyrène).

b) coloration par le Rouge Congo - Vert Lumière :

Elle donne des résultats positifs dans toutes nos observations.

La polyvinylpyrrolidone se colore en rouge vif ou rouge orangé. Les tissus élastiques sont teintés en brun, les noyaux cellulaires en brun ou en vert et les autres structures en vert.

Un inconvénient est à signaler dans l'utilisation de cette technique : très rapidement, la coloration élective de la substance macro-moléculaire s'estompe et même disparait complétement dans des délais plus ou moins longs.

Néanmoins, la constance des résultats positifs, nous incite, comme précédemment, à en évoquer le protocole d'utilisation:

Les coupes sont passées à l'eau, et colorées pendant 30 minutes dans un mélange de Rouge Congo à 2% et d'alcool à I%. De nouveau, elles sont plongées dans l'eau et contre-colorées pendant deux minutes dans le vert lumière à I%. Elles sont ensuite rincées et montées dans le sirop d'Apathy.

2° - Les colorations inconstantes :

Un certain nombre de techniques de coloration donne des résultats inconstants soit parce que la substance macro-moléculaire n'est teintée que faiblement, soit parce que les résultats rapportés sont variables selon les observations.

a) coloration par le P.A.S. et le Muci-Carmin :

La première coloration fut utilisée dans les observations n° I, 2, 4, 8, I0 et la seconde dans celles n° I, 4, 8.

Elles colorent faiblement en carmin pâle ou en rose violacé, quelques vacuoles des histiocytes spongiocytaires, et des petites granulations d'allure pigmentaire, situées dans certains histiocytes ou accumulées en de très petits dépôts.

Cependant, il faut insister sur le fait que les gros histiocytes vacuolaires et les volumineux amas pigmentaires ne présentent, à l'inverse, aucune affinité tinctoriale pour ces colorants. Dans certaines observations (Obs. n° I,8) ces colorations se sont d'ailleurs révélées totalement négatives.

La réaction tinctoriale positive bien que très discrète dans nos observations personnelles, voire même inconstante, n'en existe pas moins, et autorise peut être à penser,que la substance macro-moléculaire s'associe parfois à des polysaccharides.

b) Colorations par le Soudan III, IV et noir Soudan B :

Elles ont été employées dans les observations n° I, 2, 7, 8, 9 et IO.

Celles du Soudan III et IV se sont avérées négatives dans les observations n° I, 2, 7, 9 et IO exceptée celle rapportée par Monsieur Le COULANT et collaborateurs, qui précise qu'après coloration au Soudan III,"la surcharge cellulaire lipidique est considérable".

Les colorations par le Noir Soudan B des observations n° 9 et IO ont été positives. Cela n'est pas pour nous étonner, quand on sait que le Noir Soudan peut colorer autre chose que les lipides, et en particulier des substances organiques à très haut poids moléculaire et à caractère acide.

C'est pourquoi le résultat négatif habituel, mais non absolu, pourrait, dans quelques cas difficiles, permettre de différencier l'infiltration par la polyvinylpyrrolidone, de certaines dyslipoïdoses dans lesquelles l'infiltration tissulaire est fortement teintée par les colorants des graisses.

c) Colorations par l'Orcéine et par la Fuschine-Résorcine ferrique de Weigert :

Ces colorations ont été positives dans les observations n°4, 6, 7, 8, IO.

d) Coloration au Lugol :

Elle fut utilisée avec des résultats variables dans les observations n° I, 4, 6, 7.

La substance macro-moléculaire est colorée en brun acajou.

e) coloration Trichrome au bleu ou au vert de Pierre MASSON :

Avec cette méthode, (Obs. n° I et 2) la polyvinylpyrrolidone contenue dans les volumineux histiocytes vésiculaires prend une couleur bleue ou verte, sale et délavée.

f) examen en fluorescence :

Par cette technique d'examen un peu particulière, utilisée dans les observations n° 9 et IO, la polyvinylpyrrolidone émet une fluorescence spontanée, vert orangée d'intensité moyenne.

3° - Les colorations négatives :

Les colorations utilisant le Violet de Paris, le Bleu de Toluidine, le Giemsa se sont avérées constamment négatives. Il en est de même des colorations de la réticuline, de la mélanine par l'argentation et des pigments hémosidériniques par la technique de Perls.

Malgré leurs résultats négatifs, ces différentes techniques ont un intérêt non négligeable, car certaines d'entre elles (argentation et technique de Perls) permettent, en présence de dépôts d'allure pigmentaire, d'éliminer formellement leur nature hémosidérinique ou mélanique.

O

O O

Les résultats d'ensemble de cette étude des colorations spéciales sont rassemblés dans le TABLEAU n° 2.

B) ETUDE HISTO-ENZYMOLOGIQUE :

Des études histo-enzymologiques récentes, particulièrement interessantes, ont été effectuées dans un ganglion lymphatique par Messieurs VILDE, CAULET, ADNET, HOPFNER et PLUOT (Obs.n° IO). Elles ont porté sur plusieurs enzymes.

Les phosphatases acides abondent dans les histiocytes résorptifs, et réalisent parfois un liseré entourant le matériel d'inclusion.

Des phosphatases alcalines existent également au niveau des capillaires, mais une certaine proportion est retrouvée dans les cellules vacuolaires.

Les alpha-naphtyl-estérases sont très positives dans les cellules à inclusions.

Enfin, les lipases et les naphtol-AS-estérases, sont par contre négatives.

III - LES ASPECTS INFRA-MICROSCOPIQUES :

Les aspects infra-microscopiques de l'infiltration tissulaire par la polyvinylpyrrolidone, sont de connaissance relativement récente.

OBSERVATIONS n° / COLORATIONS	I	2	3	4	5	6	7	8	9	IO
Chlorazol Fast Pink	++	++	++	++	++	++		++	++	++
Rouge Congo - Vert Lumière	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++
P.A.S. (Mac Manus)	±	±		±				0		±
Muci - Carmin	0			±				+		
Soudan III	0	0					0	++	0	0
Soudan IV	0	0					0		0	0
Soudan noir B							0		±	+
Orcéine				±		+		+		+
Fuschine-Résorcine ferrique de Weigert							+			
Lugol	0			+		+	+			
Trichrome de P. MASSON (au bleu ou au vert)	+	+								
Violet de Paris								0		
Bleu de Toluidine	0									
Réticuline										0
Mélanine	0			0						
Perls	0			0						
Giemsa										0
Fluorescence									+	+

[ ] Coloration non pratiquée [0] Coloration négative [+ −] Coloration inconstante

[+] Coloration peu intense [++] Coloration intense

N'ayant pu effectuer de telles études, nous avons fait un large emprunt aux travaux expérimentaux de Messieux GABLER, HUBNER, PARDO, SHAPIRO, DUVE et WATTIAUX ainsi qu'à ceux de Messieurs BAZEX, LACHAPELLE, VILDE et de leurs collaborateurs dans le domaine clinique.

Nous étudierons successivement les aspects morphologiques des enclaves intra-cytoplasmiques et les anomalies qu'elles entraînent sur les éléments cytoplasmiques.

A) LES ENCLAVES INTRA-CYTOPLASMIQUES :

La taille des enclaves est très variable : de 0,5 à I micron pour les plus petites, elles atteignent plusieurs microns pour les plus grandes, qui occupent alors la totalité du cytoplasme.

Leurs aspects morphologiques vont nous permettre de les classer en quatre catégories :

I° - Les enclaves homogènes :

L'enclave est arrondie et toujours de petite taille : à peine 0,5 à I micron. La substance qui la compose est dense aux électrons et de ce fait, opaque et homogène. Elle apparait limitée en périphérie par un halo clair, réalisant une collerette à l'intérieur de la membrane.

2° - Les enclaves hétérogènes granuleuses :

Elles forment de grandes vésicules de plusieurs microns, pouvant occuper tout le cytoplasme. La substance qui les compose, tantôt claire, tantôt dense, contient un matériel granulaire, d'aspect hétérogène et nuageux. Le contenu vacuolaire est bordé par une membrane nettement visible.

3° - Les enclaves lamellaires :

Ce type d'enclaves se rencontre fréquemment. L'enclave est de forme arrondie ou ovalaire, d'environ 0,8 micron de diamètre. Le contenu est tantôt dense et homogène, tantôt granuleux, associant ainsi les deux structures précédemment décrites. Toutefois la substance vacuolaire est limitée en périphérie par des sortes d'enroulements lamellaires, d'une périodicité moyenne de I40 Angströms lui donnant un aspect feuilleté. Ainsi définie, la vacuole prend une allure assez stéréotypée, avec au centre la substance granuleuse en bordure un matériel plus dense aux électrons et en périphérie, des images lamellaires tapissant en dedans la membrane limitante.

4° - Les Enclaves tubulaires :

Ces enclaves un peu particulières sont plus rares. Leur diamètre oscille entre 0,5 et I micron.

Bordées par une membrane simple, elles contiennent des structures tubuleuses, de I200 Angströms de long, sur 240 Angströms de diamètre, enchevêtrées en tous sens à la manière d'un paquet d'épingles.

B) LES ELEMENTS CYTOPLASMIQUES :

Ils ne comportent guère d'altérations morphologiques notables :

L'ergatoplasme est assez pauvre et les ribosomes sont isolés. L'appareil de Golgi est souvent développé sous forme de saccules empilés et dilatés, et les dictyosomes sont cavitaires. De plus, les pores nucléaires sont plus nombreux que de coutume, et de grande taille, atteignant jusqu'à 800 Angströms de diamètre.

O

O O

Au terme de cette étude en microscopie électronique, il nous parait logique de rapporter "in extenso" les conclusions auxquelles ont abouti les auteurs ayant effectué de tels travaux.

- conclusions de Messieurs LACHAPELLE et BOURLOND :

Les éléments anormaux que nous venons de décrire, sont des histiocytes : leurs dimensions, leur richesse en organites cytoplasmiques et en inclusions, permettent de les considérer comme tels et, d'ailleurs ils correspondent de toute évidence aux éléments observés en microscopie optique dans le derme moyen.

Les inclusions amorphes qui occupent le cytoplasme de ces éléments, représentent-elles un dépôt de P.V.P. ? Il faut bien admettre que ces corps ovoïdes correspondent à ceux que les méthodes histochimiques ont révélés, au sein de l'infiltrat et il est peu vraisemblable que d'autres substances puissent être incriminées dans le cas présent. Il est donc logique de conclure à une accumulation de P.V.P. : il est malheureusement impossible de préciser actuellement sous quelle forme ce polymère se trouve, et en particulier s'il est combiné ou non à d'autres composés organiques.

- Conclusions de Messieurs VILDE, CAULET, ADNET, HOPFNER et PLUOT :

L'interprétation des enclaves et de leur formation, par contre, n'est pas complétement élucidée. Les quatre expressions morphologiques de la surcharge correspondent vraisemblablement à des variantes dans le métabolisme du corps exogène, constitué par de la P.V.P et des sels minéraux. Or les aspects retrouvés au niveau des cellules de type histiocytaire semblent extérioriser une surcharge beaucoup plus complexe comportant d'une part un matériel dense, fortement osmiophile qui prend volontiers l'aspect de constituant lipidique ; d'autre part, un matériel granulaire beaucoup plus lâche, et enfin quelquefois l'aspect de structure tubuleuse.

Les cellules qui assurent la captation des substances à poids moléculaire élevé, sont de type histiocytaire. Ceci concorde avec les observations de DE DUVE et WATTIAUX. L'aspect de la surcharge, constituée de corps arrondis, de taille variable, entourée d'une membrane simple, la richesse démontrée histochimiquement en phosphatases acides, permettent de penser qu'il s'agit de lyosomes. Par contre, les corps mixtes granuleux et membranaires, et les corps situés près du Golgi, peuvent correspondre à une phase intermédiaire du métabolisme de la substance étrangère : cette substance étant alors vraisemblablement combinée et transformée.

On connaît le rôle du Golgi dans la concentration des polyholosides et dans la formation des membranes. L'apparition d'appareil de Golgi développé, la proximité de certaines vésicules qui semblent en émaner, nous laisse penser que le dictyosome joue un rôle important dans cette "thésaur ismose" accumulative.

ETUDE

EXPERIMENTALE

L'étude de ces quelques observations cliniques nous a incité à réaliser une étude expérimentale chez le cobaye ; ceci dans un double but.

- d'une part, reproduire chez l'animal des lésions infiltratives identiques à celles de l'homme, en utilisant aussi, des injections intra-musculaires de polyvinylpyrrolidone, d'autant que cette voie d'introduction semble avoir été négligée par l'ensemble des expérimentateurs.

- d'autre part, dégager une histogenèse et une pathogénie de ces lésions à la lumière des données cliniques confrontées aux résultats expérimentaux.

Avant d'aborder les modalités de notre expérimentation, il nous semble nécessaire de rappeler les caractères physico-chimiques de la polyvinylpyrrolidone.

I - ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA POLYVINYLPYRROLIDONE :

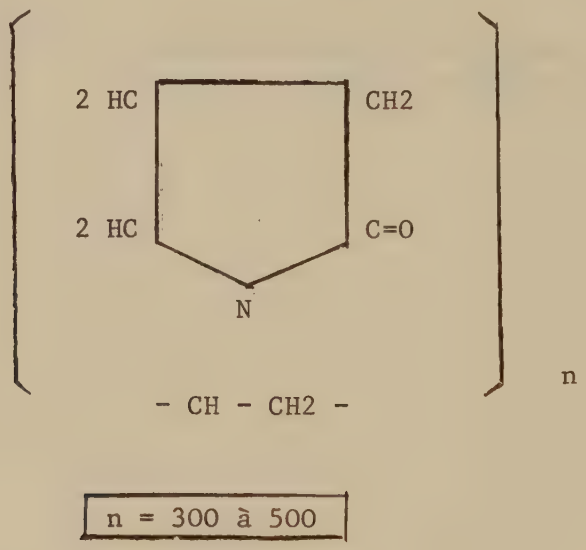
A) ETUDE PHYSIQUE :

La polyvinylpyrrolidone se présente sous la forme d'une poudre blanche, amorphe, inodore et insipide, très soluble dans l'eau, moyennement soluble dans l'éthanol et insoluble dans le benzène et l'éther.

B) CONSTITUTION ET ETUDE CHIMIQUE :

Le poids moléculaire de la polyvinylpyrrolidone oscille entre 25 000 et I20 000.

Chimiquement, cette substance correspond à une association de chaînes linéaires plicaturées, constituées chacune de 300 à 500 chaînons identiques, dont voici la formule.



n = 300 à 500

Sa synthèse s'effectue à partir de la condensation de la polyvinylpyrrolidone et de l'acéthylène. Celle-ci aboutit à la vinylpyrrolidone, dont la polymérisation permet d'obtenir la polyvinylpyrrolidone.

Dans notre expérimentation, nous n'avons pas utilisé la polyvinylpyrrolidone à l'état pur, mais un produit "le Subtosan" dont la concentration en polyvinylpyrrolidone atteint 35g pour I000.

Physiquement, le Subtosan est une solution isotonique au degré cryoscopique de 0,7° C, apyrogène, au PH de 6 et renfermant 40 à 80 ml par litre de gaz carbonique. Il est hypervisqueux par rapport à l'eau, et son taux de viscosité varie de I,9 à 2.

Chimiquement, il correspond à une solution de polyvinylpyrrolidone associée à divers composés minéraux.

En voici la composition :

Polyvinylpyrrolidone	35 g
Chlorure de Sodium cristallisé	8 g
Chlorure de Potassium cristallisé	0,420g
Chlorure de Calcium à 6 H2O	o,500g
Chlorure de Magnésium à 6 H2O	0,005g
Solution normale d'acide chlorydrique	I7,I00ml
Bicarbonate de Sodium Codex	I,680g
Eau distillée q.s.p.	I000 g

Cette forte concentration de Subtosan en polyvinylpyrrolidone nous a fait choisir ce corps pour notre étude expérimentale, dont il nous faut maintenant présenter le matériel et le protocole.

II - ETUDE EXPERIMENTALE PROPREMENT DITE :

Cette étude comporte deux expérimentations, l'une effectuée en I960, l'autre en I965.

A) EXPERIMENTATION I960 :

I° - Matériel d'étude :

Il comprend trois cobayes adultes,de sexe masculin, isolés chacun dans une cage et désignés comme suit :

Cobaye I : ST bI
Cobaye II : ST b2
Cobaye III : ST b3

2° - Protocole expérimental :

Le premier cobaye I ST bI reçoit une injection quotidienne pendant 32 jours de I ml d'une solution de Subtosan contenant du talc à la dose de 38 g pour I00 ml. Ces injections sont effectuées dans la masse des muscles adducteurs de la cuisse, alternativement de chaque côté.

Le second cobaye II ST b2 reçoit les mêmes injections que le précédent, pendant une durée de 32 jours. Après ce délai, le talc est remplacé dans le produit injecté par de l'amidon, et le volume de l'injection quotidienne est porté à 2 ml. Les particules de talc et d'amidon ont été utilisées dans le but de retarder l'absorption des molécules de polyvinylpyrrolidone, et de susciter l'apparition d'un granulome au point d'injection.

Enfin, le troisième cobaye III ST b3 sert d'animal témoin et ne subit aucune thérapeutique.

B) EXPERIMENTATION I965 :

I° - Matériel d'étude :

Treize cobayes adultes (7 males et 6 femelles) dont le poids moyen varie entre 385 g et 595 g, ont servi à cette expérimentation, et ont été divisés en trois groupes, selon les données du protocole expérimental.

2° - Protocole expérimental :

Deux groupes ont été individualisés en fonction de la quantité et de la qualité du produit injecté. Comme précédemment, l'injection a été réalisée dans la masse des muscules adducteurs de la cuisse, alternativement de chaque côté. Le troisième constitue le lot d'animaux témoins.

GROUPE I :

I1 comprend neuf cobayes subissant quotidiennement des injections intra-musculaires de Subtosan à des doses croissantes, additionné de talc au taux de 2 g pour I00 ml.

Ce groupe est divisé en trois séries selon les différences de dosage de "Subtosan-Talc" injecté :

Série A : deux cobayes recevant 0,5 ml de Subtosan-Talc par jour :

Cobaye AI : durée des injections : 92 jours
Cobaye A2 : durée des injections : 43 jours.

Série B : deux cobayes recevant I ml de Subtosan-talc par jour :

Cobaye BI : durée des injections : I03 jours
Cobaye B2 : durée des injections : 6I jours.

Série C : cinq cobayes recevant I,5 ml de Subtosan-talc par jour :

Cobaye CI : durée des injections : 24 jours
Cobaye C2 : durée des injections : 3 jours
Cobaye C'2: durée des injections : II jours
Cobaye C"2: durée des injections : 3 jours
Cobaye C"2: durée des injections : 55 jours.

GROUPE II :

Il comporte deux cobayes traités avec une solution de Subtosan pur, injectée à la dose de I ml par jour.

Cobaye DI : durée des injections : 8I jours
Cobaye D2 : durée des injections : 54 jours.

GROUPE III :

Ce troisième et dernier groupe comprend deux animaux témoins.

Cobaye T : durée de l'expérimentation : 22 jours
Cobaye T': durée de l'expérimentation : 8I jours.

Dans chaque série, les animaux sont isolés dans une cage et identifiés par une entaille faite à l'oreille droite pour le cobaye numéro I et à l'oreille gauche pour le cobaye numéro II.

Au cours de l'expérimentation, un animal du groupe témoin et trois de la série C du groupe sont morts prématurément, sans cause apparente. Ils sont immédiatement remplacés par d'autres animaux qui ont été désignés successivement par les symboles C', C", C" et T' selon l'ordre de remplacement dans les groupes correspondants. Ce fait explique d'ailleurs les inégales durées de traitement dans la série C du groupe I.

Les données des protocoles expérimentaux I960 et I965 sont résumés par un tableau synthétique. (TABLEAU n° 3).

III - RESULTATS :

A) COMPORTEMENT CLINIQUE DES ANIMAUX :

Le comportement clinique des animaux est strictement comparable au cours des deux séries expérimentales de I960 et I965.

Aucun trouble notable n'a été remarqué au cours de l'expérimentation. La fourrure des animaux est toujours restée lisse et fournie ; leur comportement et leur prise alimentaire semblèrent satisfaisants.

TABLEAU n° 3

COBAYES	SEXE	n° DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE	POIDS MOYEN DE L'ANIMAL	DUREE DE L'EXPERIMENTATION	DOSE QUOTIDIENNE DE P.V.P.	DOSE TOTALE DE P.V.P.
EXPERIMENTATION I960						
Cobaye I ST bI	M	C.552I	non pesé	32 jours	35 mg	I I20 mg
Cobaye II ST b2	M	C.5285	380 g	50 jours	35 mg pdt 32 j. 70 mg pdt I8 j.	2 380 mg
Cobaye III ST b3	M	C.5592	non pesé	I25 jours	néant	néant
EXPERIMENTATION I965						
GROUPE I - SERIE A						
Cobaye AI	F	E.5763	4I0 g	92 jours	I7,5 mg	I 6I0 mg
Cobaye A2	F	E.53I3	545 g	43 jours		752 mg
SERIE B						
Cobaye BI	M	E.58I6	435 g	I03 jours	35 mg	3 650 mg
Cobaye B2	F	E.5482	460 g	6I jours		2 I35 mg
SERIE C						
Cobaye CI	F	E.5I28	420 g	24 jours	52,5 mg	I 260 mg
Cobaye C2	M	E.4805	390 g	3 jours		I57,5 mg
Cobaye C'2	M	E.4905	430 g	II jours		577,5 mg
Cobaye C"2	M	E.4936	345 g	3 jours		I57,5 mg
Cobaye C‴2	M	E.5592	420 g	55 jours		2 887 mg
GROUPE II						
Cobaye DI	F	E.5679	425 g	8I jours	35 mg	2 835 mg
Cobaye D2	F	E.5407	385 g	54 jours		I 890 mg
GROUPE III						
Cobaye T	M	E.4984	445 g	22 jours	néant	néant
Cobaye T'	M	E.58I7	595 g	8I jours	néant	néant

Seule, fut notée parfois une réaction inflammatoire passagère avec tuméfaction chaude et douloureuse des zônes d'injection, nous obligeant à poursuivre temporairement les injections intra-musculaires du côté opposé.

La courbe pondérale de chaque animal fut assez fluctuante, mais au jour du sacrifice, le poids de l'animal était sensiblement identique à celui du départ de l'expérimentation.

B) ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

1° - Etude macroscopique :

Elle a porté sur les ganglions lymphatiques lombo-aortiques, le foie, la rate, le pancréas, les reins, les glandes surrénales, la cinquième vertèbre lombaire et sur la zône d'injection de la polyvinylpyrrolidone située dans la masse des muscles adducteurs de la cuisse.

Elle se résume comme suit :

a) la plupart des organes ou des tissus examinés restent, tout au long de l'expérimentation, macroscopiquement normaux. Il en est ainsi du foie, de la rate, du pancréas, des reins, des glandes surrénales et de la cinquième vertèbre lombaire.

Voici à titre d'exemple, le poids moyen des quelques viscères prélevés chez certains de nos animaux :

Foie : 33 g
Rate : 2 g
Rein droit : 4 g
Rein gauche : 4 g.

b) les ganglions lymphatiques lombo-aortiques sont également normaux, ou apparaissent légèrement congestifs et turgescents, sans modification de leur parenchyme à la coupe.

c) la seule anomalie observée se situe aux points d'injection. Il existe, en effet, une tuméfaction sous-cutanée, fixée intimement aux plans des muscles adducteurs de la cuisse. A la coupe, ces derniers apparaissent dissociés par un tissu blanc-grisâtre, de consistance fibreuse, irradiant en périphérie dans les espaces inter-fasciculaires. De plus, chez les animaux ayant reçu des injections de Subtosan-talc, ce tissu est creusé de logettes remplies d'une bouillie crayeuse puriforme, liée à la présence des particules de talc.

2° - Etude microscopique :

Elle nous fera envisager successivement les lésions élémentaires provoquées par cette substance dans les différents tissus puis leur répartition topographique.

a) lésions élémentaires de l'infiltration à la polyvinylpyrrolidone :

Quel que soit le tissu envisagé, les lésions sont à la fois cellulaires et à type de dépôts interstitiels . Elles seront étudiées après technique de coloration par l'Hémalun-Phloxine-Safran puis par le Chlorazol Fast Pink. (TABLEAU n° 4).

Coloration standard par l'Hémalun-Phloxine-Safran :

. - les lésions cellulaires :

La présence de polyvinylpyrrolidone dans un tissu, suscite l'apparition d'histiocytes vacuolaires isolés ou groupés en amas et en minces travées. De tels histiocytes sont plus ou moins volumineux et leur taille varie de 25 à I50 mm.

Ils sont munis d'un petit noyau pâle, à la chromatine finement ponctuée ou réticulée. Lorsqu'ils sont très volumineux, ils peuvent être assez rarement munis de deux à trois noyaux. Quelle que soit leur taille, l'aspect des vacuoles qu'ils contiennent dans leur cytoplasme, permet d'individualiser quatre types cellulaires, superposables à ceux décrits lors de notre étude histopathologique clinique :*(Fig. n° 20)*.

TYPE I : Les cellules plurivacuolaires ou spongiocytaires

Elles possèdent un cytoplasme criblé de minuscules cavités, pressées les unes contre les autres, autour d'un petit noyau central.

TYPE II : Les cellules paucivacuolaires :

Elles sont soufflées par trois, quatre ou cinq grosses vacuoles bosselant légèrement les contours cellulaires et refoulant le noyau à la périphérie. De tels remaniements réalisent les mêmes images pluriloculaires en "bulle de savon" ou en "rosace".

TYPE III : les cellules vésiculaires :

Elles apparaissent distendues par une grosse vacuole uniloculaire, envahissant presque toute la cellule, et coiffée à l'un de ses pôles par un petit noyau en forme de croissant.

TYPE IV : Les cellules "feuilletées" :

Elles sont dotées d'un cytoplasme optiquement vide, sur lequel se détachent des stries et des lamelles parallèles, jaunâtres ou légèrement orangées, responsables de cette structure feuilletée. Fréquemment, leur noyau est atrophié, pycnotique et peut même totalement disparaîtr

TABLEAU n° 4

ASPECTS CYTOLOGIQUES DES HISTIOCYTES

TYPE I

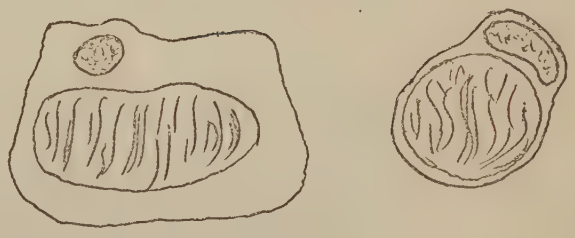
Cellules pluri-vacuolaires

TYPE II

Cellules pauci-vacuolaires

TYPE III

Cellules vésiculaires



TYPE IV

Cellules feuilletées

ASPECTS HISTOLOGIQUES DES DEPOTS DE POLYVINYLPYRROLIDONE

Dépôts en mottes homogènes
ou confluentes

Dépôts en plages arrondies
et feuilletées.

Lors de la résorption de la polyvinylpyrrolidone, les histiocytes subissent de multiples métamorphoses, permettant d'isoler des types cellulaires assez tranchés. Il faut insister toutefois sur le fait que ces différents types morphologiques sont réunis les uns aux autres par de nombreuses formes de passage.

- les dépôts de la polyvinylpyrrolidone :

Ils sont disposés en fines travées ou en larges bandes dans l'interstitium des tissus. Ils sont constitués par une substance jaune sale, avec un reflet légèrement orangé, se disposant en lamelles ou en mottes confluentes plus ou moins volumineuses, au sein desquelles s'observent sur certaines préparations, de fins cristaux talciques.

Coloration par le Chlorazol Fast Pink :

Cette coloration nous permet de compléter l'étude des lésions cellulaires et de préciser l'aspect des dépôts précédemment étudiés par la technique standard.

- les lésions cellulaires :

Leurs caractéristiques morphologiques apparaissent beaucoup plus nettement ; car toutes les vacuoles quelle que soit leur taille, sont soulignées par un liseré rouge brique ou mauve, signant la présence de polyvinylpyrrolidone. De plus, l'aspect feuilleté déjà signalé dans certaines de ces cellules, est beaucoup plus évident, car les lamelles intra-cytoplasmiques prennent également une teinte mauve caractéristique. *(Fig. n° 23)*.

- les dépôts de la polyvinylpyrrolidone :

Estompés et mal visibles après coloration à l'Hémalun-Phloxine-Safran, ils prennent intensément le Chlorazol et tranchent nettement sur le reste des tissus. Ils réalisent soit des mottes homogènes, isolées ou confluentes, soit des plages arrondies et feuilletées, intensément colorées en mauve ou en violet. Parfois, mottes et plages feuilletées s'associent dans un même massif. *(Fig. n° 2I et 23)*

b) répartition topographique des lésions :

De multiples prélèvements ont été effectués sur les muscles adducteurs de la cuisse, au niveau des points d'injection, ainsi que sur les ganglions lymphatiques lombo-aortiques, la rate, les reins, les glandes surrénales, le pancréas et la moëlle osseuse de la cinquième vertèbre lombaire.

Toutes nos préparations ont été colorées par la technique standard à l'Hémalun-Phloxine-Safran et celle-ci a été complétée par une coloration au Chlorazol Fast Pink, dont on connait l'attirance pour les molécules de polyvinylpyrrolidone.

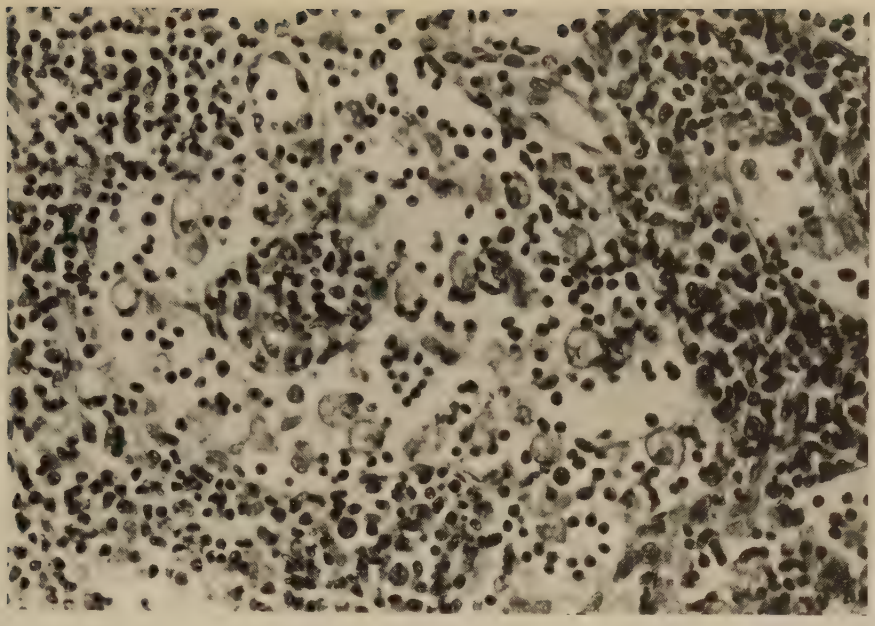


Fig. 20 - Histiocytes spongiocytaires, pauci-vacuolaires et vésiculaires dans la lumière d'un sinus ganglionnaire lymphatique.
(Cobaye B.I - Coupe n° E.58I6 - Coloration par H.P.S. Gr x 250 environ).

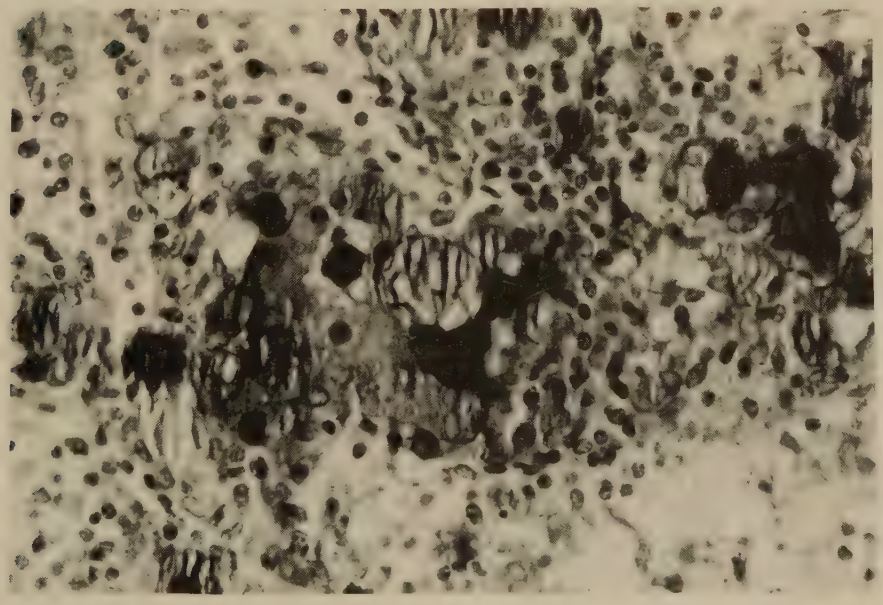


Fig. 2I - Dépôts en plages arrondies et feuilletées et en mottes homogènes et confluentes, dispersées dans un sinus ganglionnaire lymphatique.
(Cobaye B.I. - Coupe n° E.58I6 - Coloration par le Chlorazol - Gr x 320 environ).

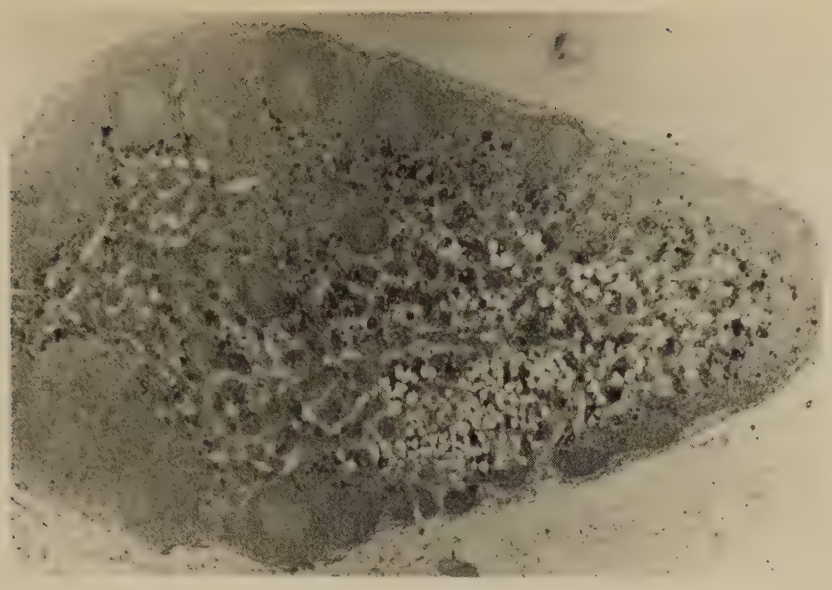


Fig. 22 - Aspect topographique des lésions dans un ganglion lymphatique. Remarquer la localisation élective des dépôts dans les sinus ectasiés, et l'intégrité des follicules lymphoïdes.
(Cobaye B.I. - Coupe n° 5816 - Coloration par le Chlorazol - Gr x 25 environ).

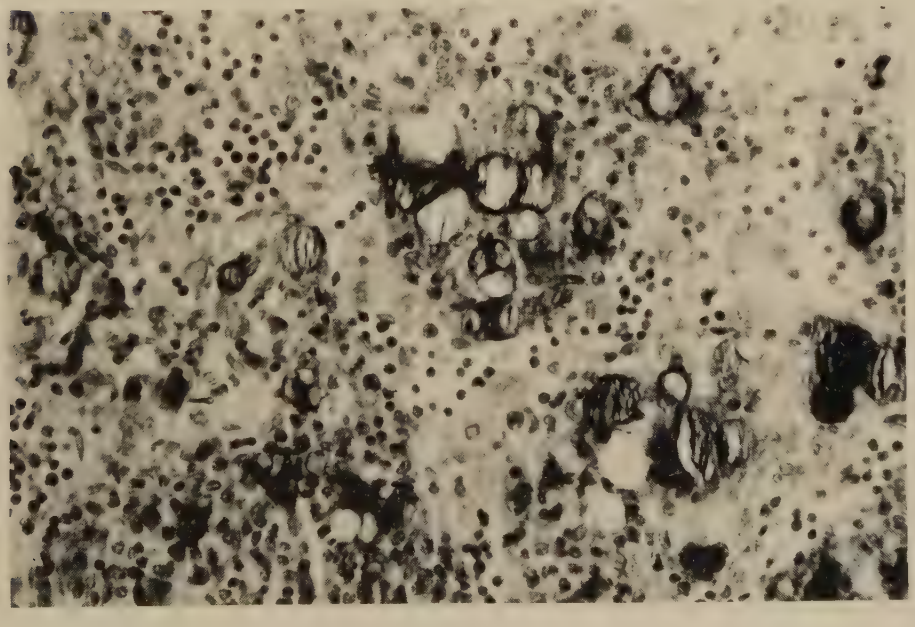


Fig. 23 - Sinus ganglionnaire ectasié, comblé par des histiocytes vacuolaires polymorphes et des dépôts lamellaires ou homogènes et granuleux.
(Cobaye B.I. - Coupe n° E. 5816 - Coloration par le Chlorazol - Gr x 250 environ).

. Muscles adducteurs des cuisses :

Les lésions sont constituées par des tissus totalement nécrosés, criblés de corps tingibles et cernés par un abondant granulome de résorption, presque uniquement formé de volumineux macrophages plurinucléés, non colorés par le Chlorazol. Les seuls stigmates histologiques de l'infiltration par la polyvinylpyrrolidone sont représentés par un petit dépôt de teinte mauve, parsemé de nombreux cristaux de talc, situé en plein tissu nécrosé .

. Ganglions lymphatiques lombo-aortiques :

C'est au niveau des ganglions lymphatiques que les lésions apparaissent les plus caractéristiques.

Tous les types d'histiocytes vacuolaires et les dépôts se localisent électivement dans les sinus médullaires, en empiétant légèrement sur les cordons. Les follicules lymphoïdes sont, pour leur part, absolument indemnes. *(Fig. n° 22 et 23)*

Au total, l'aspect histologique réalisé est celui d'une lymphadénite résorptive.

. Rate :

De rares histiocytes et quelques dépôts en petites mottes homogènes, parsèment les sinus collabés, mais les corpuscules de Malpighi restent histologiquement normaux.

. Reins :

L'aspect histologique est strictement normal et aucune image infiltrative n'a été aperçue.

. Glande surrénale :

La corticale de la glande contient inconstamment deux ou trois dépôts feuilletés.

. Pancréas :

Absence totale d'infiltration par la polyvinylpyrrolidone.

. Moelle osseuse :

L'aspect histologique ne présente aucune particularité et aucune infiltration par la substance macro-moléculaire n'a été vue.

Ces constatations histologiques complétant le protocole expérimental appellent quelques commentaires.

IV - COMMENTAIRES :

De ces faits expérimentaux se dégagent un certain nombre de déductions qui concernent à la fois la tolérance du produit injecté, la mise en évidence de la polyvinylpyrrolidone dans les tissus, la diffusion de cette substance dans l'organisme et les corrélations entre le développement des lésions et les doses de produit injecté.

A) TOLERANCE DU PRODUIT INJECTE : LE SUBTOSAN :

Les injections intra-musculaires de Subtosan furent remarquablement tolérées par les cobayes, malgré l'importance des doses administrées.

Les cobayes de la série A du groupe I reçurent au total I 6I0 mg et 752 mg, ceux de la série B, 3 605 mg et 2 I35 mg, enfin ceux de la série C, respectivement I 260 mg, I57,5 mg, 577,5 mg et2 887 mg. Les cobayes du groupe II ont supporté 2 835 mg et I 890 mg.

Les doses extrêmes reçues par les animaux varient donc pour la durée du traitement, de 456 mg à 8 287 mg de Subtosan par Kilogramme de poids d'animal.

B) MISE EN EVIDENCE DU SUBTOSAN DANS LES TISSUS :

La coloration standard à l'Hémalun-Phloxine-Safran ne donne qu'une vue approximative des lésions. Elle met bien en évidence les histiocytes vacuolaires, surtout lorsqu'ils sont nombreux. Les dépôts apparaissent quant à eux, peu abondants et estompés. Lorsqu'ils surviennent dans les tissus denses, comme la rate, ils risquent de passer totalement inaperçus.

Par contre, la coloration par le Chlorazol Fast Pink nous paraît d'un grand intérêt et d'une bonne spécificité pour révéler la présence de la polyvinylpyrrolidone. Les contours des histiocytes vacuolaires sont considérablement renforçés par un liseré mauve et les dépôts se manifestent dans toute leur ampleur par leur teinte violacée, qui tranche nettement sur le reste des tissus.

C) LA DIFFUSION DE LA POLYVINYLPYRROLIDONE DANS L'ORGANISME :

La répartition topographique des lésions nous a montré :

I° - que les foyers d'inoculation dans les masses musculaires des adducteurs, ne contiennent qu'un dépôt peu abondant, voire même absent. Ce qui permet de penser que la résorption du produit est relativement rapide et totale.

2° - que la polyvinylpyrrolidone est retrouvée abondamment dans les histiocytes et sous forme de dépôts, essentiellement dans les sinus des ganglions lymphatiques lombo-aortiques et de larate. Tout porte à croire que la voie lymphatique joue un rôle très important dans la résorption de cette substance.

3° - que la substance est retrouvée non seulement dans les ganglions lymphatiques, mais également dans la rate et l'interstitium des glandes surrénales. C'est donc dire que la polyvinylpyrrolidone est captée de façon élective par le système réticulo-endothélial.

D) CORRELATION ENTRE LE DEVELOPPEMENT DES LESIONS ET LA DOSE DE PRODUIT INJECTE :

En réalité, le développement des lésions dépend de deux facteurs : d'une part de la dose totale administrée et d'autre part de la durée des injections.

I° - dose totale :

En fonction de la dose totale de polyvinylpyrrolidone, nous pouvons faire état des résultats suivants :

. à dose faible : comprise entre I57,5 mg (Cobayes n° C2 et C"2) et 752 mg (Cobaye n° A2), les lésions sont totalement absentes.

. à dose moyenne : comprise entre I I20 mg (Cobaye n° I ST bI) et 2 I35 mg (Cobaye n° b2) les lésions sont bien constituées et apparaissent sous la forme de nombreuses cellules histiocytaires, accompagnées de quelques dépôts. Elles sont particulièrement bien développées dans les ganglions lymphatiques, mais restent discrètes dans les autres viscères.

. à dose forte : comprise entre 2 380 mg (Cobaye n° II, ST b2) et 3 650 mg (Cobaye n° BI) les histiocytes restent nombreux, mais les dépôts augmentent en volume et en nombre. Comme auparavant, les lésions s'épanouissent au maximum dans les ganglions lymphatiques, la rate et les glandes surrénales.

. de plus, il semble exister une corrélation entre les doses de produit injecté et les aspects histologiques observés. A une dose moyenne, le nombre des histiocytes vacuolaires prime sur celui des dépôts. Il n'en est plus de même aux doses fortes : les dépôts de polyvinylpyrrolidone apparaissent alors, en nombre considérable et supplantent celui des histiocytes.

2° - durée des injections :

Dans le groupe des animaux ayant reçu des doses totales moyennes ou fortes, les plus belles lésions ont été obtenues chez les animaux dont le nombre et la durée des injections ont été les plus grands :

- Cobaye BI : I03 jours
- Cobaye B2 : 6I jours
- Cobaye C"2 : 55 jours
- Cobaye DI : 8I jours.

Les résultats de cette expérimentation concordent en de nombreux points avec ceux constatés chez nos malades, et vont nous permettre de tenter une synthèse de cette curieuse affection.

SYNTHESE
HISTOGENETIQUE
ET PATHOGENIQUE

A ce point de notre étude, et grâce aux données cliniques et expérimentales, nous tenterons d'élaborer une synthèse histogénétique des lésions et une pathogénie de la maladie après avoir envisagé le métabolisme de la polyvinylpyrrolidone.

I - METABOLISME DE LA POLYVINYLPYRROLIDONE :

Le métabolisme de la polyvinylpyrrolidone sera étudié au cours de ses divers cycles dans l'organisme, dans les tissus, et dans les cellules elles-mêmes.

A) CYCLE DANS L'ORGANISME :

La substance macro-moléculaire introduite dans l'organisme par voie intra-veineuse ou intra-musculaire, détermine dans ces deux cas, l'apparition de lésions infiltratives multi-viscérales. Ces constatations histopathologiques amènent à penser que, d'une part la polyvinylpyrrolidone n'est pas totalement éliminée de l'organisme, et que d'autre part, elle est susceptible de diffuser à tous les viscères.

Le nombre sans cesse croissant des observations et des multiples reproductions expérimentales des lésions, prouve le stockage de la substance exogène dans les tissus. LOEFFLER, utilisant la polyvinylpyrrrolidone marquée au carbone radio-actif, a d'ailleurs démontré que 22,5% de cette substance sont retenus dans l'organisme. Les molécules dont le poids moléculaire est compris entre 40 000 et I20 000, sont arrêtées par le rein, car les pores du glomérule rénal ne se laissent franchir que par des particules de poids moléculaire inférieur à 40 000. Pour ces dernières, il semble, qu'une partie d'entre elles, puisse être stockée dans l'organisme, car avant d'atteindre le rein, elles traversent de nombreux autres viscères, où elles seront captées par le système réticulo-endothélial.

La diffusion de la substance exogène à tout l'organisme se vérifie aisément car les preuves cliniques et expérimentales ne manquent point, quelle que soit la voie d'introduction utilisée.

- par voie intra-veineuse, cette fixation dans les tissus est bien mise en évidence chez les 23 malades d'ALTEMEIER (3) ayant reçu en perfusions intra-veineuses, un litre d'une solution de polyvinylpyrrolidone à 35 g par litre ; des lésions infiltratives ayant été découvertes dans la rate, les ganglions lymphatiques, la moëlle osseuse, et le cortex surrénalien. Des altérations semblables ont été découvertes chez les soldats allemands et américains déchoqués sur les champs de bataille, par des perfusions de Périston et de Subtosan. Notre observation n° I0 vient, compléter, si besoin est, ces cas historiques.

- par voie intra-musculaire, la polyvinylpyrrolidone se répand également dans l'organisme, mais selon un mécanisme en deux temps et par deux voies différentes.

Dans un premier temps, la substance macro-moléculaire s'accumule dans les masses musculaires aux points d'injection durant des délais plus ou moins brefs.

Une seconde partie doit être résorbée, puisque les zônes des points d'injection des animaux de notre deuxième expérimentation, ayant pourtant reçu de fortes doses de polyvinylpyrrolidone allant jusqu'à 3 I50 mg (Cobaye BI) ne contenaient que très peu ou pas de cette substance.

Par contre, en pathologie humaine, la pratique d'injections quotidiennes dans la même région pendant de très longues années, entraîne assez fréquemment des troubles de la résorption avec accumulation de la substance macro-moléculaire aux points d'injection, comme en témoignent les pseudo-tumeurs ou les nodules fessiers découverts chez certains de nos malades.

Dans un second temps, la résorption s'effectue par deux voies : d'une part, par voie lymphatique comme le prouve le stockage massif de la substance macro-moléculaire, dans les ganglions lymphatiques régionaux tributaires du point d'injection ; d'autre part, par voie sanguine ainsi que le montre l'infiltration diffuse de nombreux viscères, tant en clinique qu'en expérimentation.

B) CYCLE DANS LES TISSUS :

Le cycle de la polyvinylpyrrolidone dans les tissus semble s'effectuer en trois étapes : le passage de la substance à travers la paroi endothéliale des capillaires sanguins, sa captation par les cellules réticulo-histiocytaires péri-vasculaires, et enfin, son accumulation et sa diffusion dans les tissus.

I° - Le passage à travers la paroi endothélial

Il s'agit là d'un grand problème de pathologie générale non encore résolu. Il est admis à l'heure actuelle, que la plupart des substances endogènes ou exogènes, contenues dans le milieu circulant, sont susceptibles de traverser la paroi endothéliale des capillaires sanguins par un phénomène de pinocytose. Des travaux en microscopie électronique ont montré, en effet, que la cellule endothéliale est capable de réaliser, par le jeu de micro-vacuoles,un transport actif des liquides et des grosses molécules, du milieu circulant vers le milieu intérieur et inversement. Il est vraisemblable, qu'interviennent dans ce processus des mécanismes enzymatiques complexes, encore mal élucidés à l'heure actuelle.

2° - La captation par les cellules réticulo-histiocytaires :

La substance macro-molécu laire, après passage à travers la paroi vasculaire, est immédiatement résorbée par les éléments réticulo-histiocytaires péri-capillaires, constituant le système réticulo-endothélial de tous les tissus. Cette résorption est visible, tant en pathologie humaine qu'expérimentale, dans les lésions récentes, ou anciennes mais d'infiltration modérée.

Dans ces cas, les histiocytes vacuolaires, surtout visibles dans les lésions jeunes, et les dépôts granuleux prédominants dans les lésions anciennes, réalisent un cerne autour des capillaires sanguins, alors que le reste des tissus est indemne de toute infiltration.

3° - La diffusion dans le tissu :

Lorsque la rétention de polyvinylpyrrolidone augmente à la suite d'injections répétées, les histiocytes de résorption se multiplient, apparaissent en très grand nombre et diffusent en trainées ou en amas à l'ensemble du tissu atteint.

Cette diffusion sera d'autant plus intense que le viscère atteint, sera plus riche en système réticulo-endothélial, comme le montre l'intensité de l'infiltration dans les ganglions lymphatiques, le foie, la rate, la moëlle osseuse et tous les tissus richement irrigués, munis d'un système réticulo-endothélial péri-vasculaire abondant.

C) CYCLE DANS LES CELLULES ELLES-MÊMES :

La microscopie optique et l'étude infra-structurale complètent d'ailleurs, les données précédentes, en confirmant que ces cellules riches en polyvinylpyrrolidone, sont bien des histiocytes : l'aspect morphologique des éléments, leurs dimensions et leur richesse en organites cytoplasmiques et en inclusions, permettent de l'affirmer.

Le cycle de la polyvinylpyrrolidone dans les cellules comporte trois étapes : l'absorption de la substance par la cellule, son accumulation cytoplasmique et son métabolisme éventuel.

I° - L'absorption de la polyvinylpyrrolidone ;

Une fois encore, nous ferons appel aux données de pathologie générale pour tenter d'expliquer ce mécanisme.

Par pinocytose, la cellule histiocytaire est capable d'absorber en même temps que l'eau, des substances étrangères à l'organisme. Leur accumulation se traduit alors, par l'apparition de vacuoles de toutes tailles, que la cellule va faire migrer de la périphérie vers le noyau, tout en les réduisant de volume.

De plus, les cellules, et tout particulièrement celles du système réticulo-endothélial, sont capables de concentrer en gouttelettes denses et en granulations, les liquides et les substances qu'elles contiennent, selon un phénomène d'athrocytose. Un tel processus expliquerait de façon satisfaisante la métamorphose des histiocytes vacuolaires en histiocytes granuleux que nous avons rencontrés dans nos préparations.

2° - L'accumulation cytoplasmique :

L'accumulation du polymère s'effectue, semble-t-il, dans les lysosomes. Cette constatation s'appuie sur les données de microscopie électronique et d'histochimie.

En effet, la morphologie des enclaves avec leur corps arrondi, leur taille variée et leur limite membraneuse simple, reproduit bien la structure de lysosomes, d'autant que les études histo-enzymologiques montrent la richesse des cellules infiltrées en enzymes lysosomiques et principalement en phosphatases acides.

3° - Le métabolisme éventuel de la polyvinylpyrrolidone :

Il est fort difficile de dire si la polyvinylpyrrolidone se trouve accumulée dans les cellules à l'état pur, sous forme dégradée ou encore associée à d'autres composés organiques.

Pourtant, il paraît probable que ce polymère subisse des modifications métaboliques importantes, et cette hypothèse découle d'un certain nombre de constatations :

- en microscopie optique, nous avons été frappés, tant dans les histiocytes de résorption que dans les dépôts, par la transformation morphologique de la substance macro-moléculaire qui passe d'un état vacuolaire amorphe ou feuilleté à un état granuleux d'allure pigmentaire. Il nous semble que pareille transformation soit difficilement concevable sans modification chimique de la substance.

- les colorations spéciales et plus particulièrement celle de Mac Manus, bien que fournissant des résultats irrégulièrement positifs, amènent à penser que le polymère puisse, dans certaines conditions mal définies, se combiner à des muco-polysaccharides.

- en microscopie électronique, le fait que la polyvinyl-pyrrolidone soit retrouvée dans les lysosomes, organites de haut métabolisme et qu'elle apparaisse dans des enclaves tantôt denses et osmiophiles, tantôt granuleuses et tubulaires, fait penser qu'elle subit des remaniements chimiques complexes. Enfin, la présence d'enclaves au voisinage d'un appareil de Golgi particulièrement bien développé et dont certaines semblent en émaner, suggère que la substance macro-moléculaire passe par des états métaboliques intermédiaires.

- enfin, les études histo-enzymologiques, en montrant dans les cellules une quantité appréciable d'enzymes, et plus particulièrement des phospatases acides, autorisent à supposer que ces enzymes interviennent dans la dégradation de la substance macro-moléculaire.

Ces faits, sans constituer une preuve formelle, suggèrent que la polyvinylpyrrolidone ne reste pas à l'état pur mais subit des modifications très probables.

II - HISTOGENESE :

Elle étudiera successivement l'évolution des lésions spécifiques et celle des lésions tissulaires associées.

A) HISTOGENESE DES LESIONS SPECIFIQUES :

Ces lésions sont représentées par les histiocytes résorptifs et les dépôts, dont les divers caractères morphologiques dépendent principalement de l'ancienneté de l'infiltration.

Lorsque l'infiltration est d'apparition récente, elles sont surtout constituées par des histiocytes résorptifs vacuolaires : comme nous l'ont montré notre expérimentation et quelques unes de nos observations. (Obs. n° 3 et 5).

La taille des vacuoles semble être en relation avec le pouvoir phagocytaire de la cellule. En effet, au cours du stockage du polymère, le cytoplasme devient successivement spongiocytaire, pauci puis plurivacuolaire et enfin vésiculaire.

Lorsque l'infiltration se poursuit, la capacité résorptive de la cellule arrive à saturation. La cellule apparaît alors ballonnisée par une énorme vacuole ; son noyau refoulé devient pycnotique, subit une caryolyse et la cellule meurt. La substance macro-moléculaire reste encore limitée pendant un certain temps par la membrane cellulaire, et apparait incluse comme dans un sac, sous l'aspect d'un dépôt arrondi feuilleté. Puis l'enveloppe cellulaire se rompt, et la polyvinylpyrrolidone est libérée dans l'interstitium en réalisant un dépôt de substance amorphe plus ou moins bien circonscrit qui ultérieurement pourra subir de nouveaux phénomènes de résorption.

Dans les cas d'infiltration plus anciennes (Obs. n° I et 2) nous avons découverts un type histiocytaire particulier : l'histiocyte à contenu granuleux d'allure pigmentaire, qui n'existait en aucun cas, dans notre expérimentation.

Ce nouveau type semble correspondre à un stade évolutif des histiocytes vacuolaires dont les vacuoles se sont condensées par un phénomène d'athrocytose intense. Comme précédemment, l'engorgement protoplasmique augmentant, la cellule finit par mourir, en dispersant dans le milieu ambiant les mottes granuleuses, donnant naissance aux dépôts de même aspect.

En somme, les dépôts quelle que soit leur morphologie, résultent de la mort cellulaire. Il ne nous semble pas que les dépôts amorphes puissent se transformer d'emblée en dépôts granuleux sans une étape cellulaire intermédiaire.

β) HISTOGENESE DES LESIONS ASSOCIEES :

L'ensemble de ces remaniements spécifiques ne laisse pas indifférents les tissus de voisinage et suscite l'apparition de lésions associées de deux types : des processus inflammatoires d'accompagnement et des altérations vasculaires.

Les processus inflammatoires d'accompagnement passent par des stades variés correspondant aux phases habituelles de l'inflammation commune. Dans les lésions jeunes, ils se traduisent par des lésions exsudatives avec congestion diffuse, oedème interstitiel et infiltrat d'éléments libres constitué exclusivement d'histiocytes, parfois accompagnés de rares plasmocytes. Cet infiltrat se dispose sur un mode nodulaire et entoure, par places, les amas d'histiocytes vacuolaires. A un stade plus avancé, ces remaniements vont évoluer vers la sclérose diffuse, déterminant selon le tissu envisagé, des lésions de synovité chronique hyperplasique et papillaire, un épaississement fibreux des parois alvéolaires, une fibrose dermique et une sclérose d'engaînement et de pénétration des points d'injection.

Les altérations vasculaires présentent un schéma évolutif assez semblable au précédent.

Dans les lésions jeunes, nous avons été frappés par l'apparition d'une turgescence endothéliale avec halo oedémateux péricapillaire. Cet oedème dissocie les éléments réticulo-histiocytaires hyperplasiés, disposés en tourbillons autour des vaisseaux.

Plus tardivement, ces lésions aboutissent à une sclérose péri-capillaire s'étendant à la paroi vasculaire sur un mode centripète et réalisent une hyalinose sténosante.

III - PATHOGENIE :

Elle nous fera envisager successivement la physiopathologie des symptômes et la pathogénie proprement dite de la maladie.

A) PHYSIOPATHOLOGIE DES SYMPTOMES :

Le substratum histologique de l'affection permet de comprendre les modalités d'apparition et d'expression sémiologique des différents symptômes.

Les douleurs articulaires et l'hydarthrose d'accompagnement s'expliquent parfaitement par la réaction inflammatoire exsudative de la synoviale. Lorsque celle-ci est particulièrement intense, elle peut se compliquer comme dans une de nos observations, d'une atteinte fluxionnaire de l'article.

Le passage des lésions au stade de synovite chronique hyperplasique et papillaire rend compte de la persistance et de l'évolution prolongée des algies.

Les remaniements osseux à type d'ostéoporose et les images de lyse géodique, aperçues sur les radiographies et les coupes histologiques, procèdent, semble-t-il, d'une ischémie secondaire à la fibrose médullaire, et surtout à la capillarité sténosante, observée sur quelques unes de nos préparations. L'intensité de ces lésions, entraîne dans certains cas la déformation des extrêmités articulaires, (Obs. n° I) avec pincement de l'interligne et images d'arthrose ankylosante.

Les modifications des téguments et tout spécialement celles qui réalisent une infiltration sclérodermiforme, se comprennent parfaitement, si on se rappelle les scléroses diffuses du derme et la capillarite sténosante. Un tel tableau histologique se rapproche beaucoup de celui de la sclérodermie et permet de comprendre que son expression clinique lui soit sensiblement identique.

L'atteinte pulmonaire, avec son insuffisance fonctionnelle progressive, trouve une explication satisfaisante dans la fibrose des parois alvéolaires et des axes broncho-vasculaires qui constituent une pneumonie réticulée hypertrophique ou atrophique, responsable des troubles de l'hématose.

Les pseudo-tumeurs correspondent à un granulome sclérohyperplasique majeur entretenu par les injections itératives.

Quant à l'atteinte des organes hématopoïétiques, elle ne se traduit que par des lésions d'hypertrophie avec adéno-spléno et hépatomégalie. Elles sont dûes à l'infiltration massive, compliquée d'un processus inflammatoire de résorption, au stade exsudatif ou productif.

La physiopathogénie des symptomes est assez facile à concevoir si on se rapporte aux lésions et à leur histogénèse. Il n'en est malheureusement pas de même de la pathogénie de la maladie.

B) PATHOGENIE DE LA MALADIE ;

Elle reste à l'heure actuelle totalement inconnue. Cependant, un certain nombre de faits cliniques et expérimentaux autorise, peut-être, à formuler une hypothèse pathogénique.

I° - Les faits cliniques et expérimentaux :

En clinique, certaines constatations, dont l'explication n'apparait pas évidente, ont retenu notre attention.

- malgré l'emploi assez répandu de la polyvinylpyrrolidone comme support à de nombreuses médications, le nombre des malades atteints par cette maladie reste restreint.

- sur nos IO malades, quatre d'entre eux présentent un terrain particulier de nature allergique se traduisant par des crises d'asthme, un urticaire, un eczéma, une dermatose médicamenteuse ou un oedème de Quincke.

- l'apparition souvent brutale et explosive de quelques symptômes, notamment cutanés, avec congestion et érythème.

- le temps de latence prolongé séparant la survenue des manifestations pathologiques, de la première injection de polyvinylpyrrolidone. Ce laps de temps semble indépendant de la quantité du polymère injecté, puisque les mêmes manifestations se retrouvent identiquement chez les malades, et quelle que soit la dose reçue.

En pathologie expérimentale, des travaux réalisés par BIOZZI et HALPERN tendent à prouver que les substances macromoléculaires augmentent le pouvoir phagocytaire du tissu réticulo-endothélial, en même temps qu'elles accroissent la secrétion d'histamine.

2° - L'hypothèse pathogénique.

Toutes ces constatations autorisent sans preuves formelles, à proposer une hypothèse pathogénique à cette maladie iatrogène. S'il est démontré, que les substances macromoléculaires sont susceptibles d'entrainer une secrétion exagérée d'histamine, il devient possible d'expliquer de façon assez satisfaisante, les manifestations de type allergique de plusieurs de nos malades et la survenue brutale de certains symptomes. De plus, si on admet que cette secrétion histaminique se prolonge durant de longues années, il est possible d'expliquer, en partie, les altérations pariétales des vaisseaux que nous avons pu observer. L'installation de telles lésions ne se réalise pas d'emblée, et nécessite des délais plus ou moins importants, variables selon les malades et les doses reçues. Ainsi, s'expliquerait peut être le temps de latence d'apparition des symptômes, et le nombre restreint des malades atteints.

En somme, la maladie ne serait pas une authentique affection allergique provoquée par un conflit antigène-anticorps, mais utiliserait les médiateurs chimiques responsables des maladies allergiques.

Une telle conception pathogénique demanderait de nombreux travaux expérimentaux pour être confirmée et nous ne la présentons qu'à type d'hypothèse de travail.

o

o o

L'infiltration tissulaire par la polyvinylpyrrolidone nous apparait, comme une maladie iatrogène complexe. Les lésions tissulaires observées ne sont pas uniquement le résultat d'une simple accumulation passive des molécules du polymère. Il existe vraisemblablement une participation macrophagique et métabolique des cellules du système réticulo-endothélial.

Cette affection doit être bien connue en raison de ses incidences pratiques et le clinicien devra être très prudent dans la prescription des drogues contenant la polyvinylpyrrolidone. Il attachera une importance toute particulière à l'apparition de manifestations cliniques ostéo-articulaire, cutanées et pulmonaires, et demandera la participation de l'anatomo-pathologiste pour la mise en évidence des lésions infiltratives.

CONCLUSIONS

I. La polyvinylpyrrolidone est une substance de haut poids moléculaire utilisée en thérapeutique comme substitut du plasma ou comme véhicule retard de certains médicaments.

En raison de son poids moléculaire élevé, elle n'est pas totalement éliminée par l'organisme et son accumulation dans les tissus détermine l'apparition d'une pathologie polymorphe.

II. L'étude de cinq observations personnelles et de cinq cas rapportés dans la littérature de langue française, nous a permis de dégager les principaux tableaux cliniques de cette maladie iatrogène, réalisant des formes ostéo-articulaires, dermatologiques, pseudo-tumorales et même pluri-viscérales.

III. L'analyse histologique des biopsies effectuées chez les malades, montre que les altérations provoquées par la polyvinylpyrrolidone atteignent la plupart des viscères. Ces lésions réalisent des images d'infiltration tant cellulaire qu'interstitielle à type d'histiocytes vacuolaires résorptifs et de dépôts extra-cellulaires, colorés électivement par le Rouge Congo - Vert Lumière et par le Chlorazol Fast Pink B.

IV. Deux expérimentations successives, l'une effectuée en I960, sur trois cobayes et l'autre réalisée en I965 sur treize cobayes, nous ont permis d'étudier l'histogénèse et la pathogénie des lésions. Elles nous ont montré que la polyvinylpyrrolidone s'accumule aux points d'injection et diffuse ensuite à la plupart des viscères, en suscitant une inflammation résorptive développée aux dépens des éléments du système réticulo-endothélial.

Le Président de la Thèse :

F. CABANNE

VU et permis d'imprimer

Dijon, le II janvier I969

Le Doyen

F. CABANNE.

I. Die Polyvinylpyrrolidon ist eine Substanz mit grossem Molekulargewicht, die in der Therapeutik als Ersatz von Plasma oder als Depotvehikel gewisser Heilmittel benutzt ist.

Wegen seines hohen Molekulargewichts ist sie nicht völlig durch den Organismus abgestossen und ihre Aufspeicherung in den Geweben bestimmt das Erscheinen einer polymorphen Pathologie.

II. Die Bearbeitung meiner fünf persönlichen Beobachtungen und fünf Fälle, die in französischen Schriften berichtet wurden, hat uns erlaubt, die Hauptkrankheitsbilder dieser iatrogenbestimmten Krankheit herauszuziehen, welche einige Formen von Osteoartikulär, Hautkrankheiten, Scheingeschwulst und eben multi-viszerale Formen zeigt.

III. Die Gewebeanalyse der bein den Kranken durchgeführten Biopsien zeigt , dass die durch die Polyvinylpyrrolidon bewirkten Abänderungen die meisten Eingeweide erreichen. Diese Läsionen stellen Bilder dar von ebenso zellulärer wie interstitieller Durchdringungbestimmt durch vakuolenartige aufsaugende Histiocyten und von ausserzellulären Belegen, die bein dem Congorot - Lichtgrün und bein dem Chlorazol Fast Pink B elektiv gefärbt sind.

IV. Zwei aufeinanderfolgende Experimentierungen - eine wurde I960 auf drei Meerschweinchen durchgeführt und die andere I965 auf dreizehn Meerschweinchen realisiert - haben uns erlaubt, die Gewebegenese und die Pathogenese der Läsionen zu studieren. Sie haben uns gezeigt , dass die Polyvinylpyrrolidon sich an Einspritzungstellen aufspeichert und diffundiert dann in die meisten Eingeweide ; dabei lässt sie eine aufsaugende Entzündung erstehen, zu Schaden der Elemente des retikuloendothelialer Stoffwechselapparats.

I. The Polyvinylpyrrolidone is a substance with a molecular weight, used in therapeutics as a substitute for plasma or as low absorption vehicle in some medicines.

Because of its high molecular weight this substance is not completely eliminated by the organism and its accumulation in the tissues causes the appearance of a polymorphous pathology.

II. My personal research into five observed cases and five other ones reported in french works allowed us to expose the main clinical aspects of this iatrogenis disease, which presents osteo-articular, dermatological, pseudotumoral and even multi-visceral forms.

III. The histological analysis of biopsies made on some patients shows that the disturbances caused by the Polyvinylpyrrolidone affect most of the bowels. Those lesions produce images of cellular infiltration as well as interstitial infiltration defined by resorptional vacuolar histiocytes and by extra-cellular deposits coloured electively by the congo-red, Vert Lumière and by the Chlorazol Fast Pink B.

IV. Two successive experimentations, one effected in I960 on three Guinea pigs and the other made in I965 on thirteen Guinea pigs have allowed us to study the histogenesis and the pathogenesis of these lesions. They have show us that the Polyvinylpyrrolidone gathers at injection points and diffuses then into most of the bowels, provoking a resorptional inflamation developped to the detriment of the elements of the reticulo-endothelial system.

BIBLIOGRAPHIE

I - AEBERSOLD (J)
Gordon's polyvinylpyrrolidone test
Helv. Med. Acta., I965, 32, 227-246.

2 - ALTEMEIER (W.A) SCHIFF (L) GALL (EA) GUISEFFI (J) HAMILTON (D) FREIMAN (D) BRANUSTEIN (H)
Long term studies on the effect of polyvinyl pyrrolidone retention in human patients
Surgical Forum, I953, 4, 724-730.

3 - ALTEMEIER (W.A) SCHIFF (L) GALL (EA) GUISEFFI (J) FREIMAN (D) MINDRUM (G) BRAUNSTEIN (H)
Physiological and pathological effects of long term polyvinyl pyrrolidone retention
Arch. Surg. (Chicago), I954, 69, 309-3I4.

4 - AMMON (R) BRAUNSCHMIDT (G)
Das Schicksal des Peristons im Organismus
Biochem Z.., I949, 3I9, 370-377.

5 - AMMON (R) MULLER (W)
Der Einfluss hoher Peristongaben auf den Kaninchenorganismus unter besonderer Berüksichtigung der Speicherorgane.
Dtsch. Med. Wschr., I949, 74, 465-467.

6 - AMMON (R) MOHN (G)
Des fluoreszenz mikroskopische Nachweis des Polyvinylpyrrolidone.
Acta histochem., (Jena) I958, 6, 66-76.

7 - BARGMANN (W)
Über Milzveränderungen nach Zufuhr des Blutflussigkeitsersatzes periston
Virchow. Arch. path. anat. , I947, 3I4, I62-I66.

8 - BAZEX (A) GERAUD (J) GUILHEM (A) DUPRE (A) RASCOL (A) CANTALA (P)
Maladie de Dupont et Lachapelle (Thesaurismose cutanée par polyvinylpyrrolidone)
Arch. Belges. Derm., I966, 22, 227-233.

9 - BAZEX (A) GERAUD (J) DUPRE (A) RASCOL (A) CANTALA (P)
Thesaurismose - Maladie de Dupont et Lachapelle - Apparition de manifestations articulaires.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., I967, 74, 446-447.

IO - BENACERRAF (B) HALPERN (BN) STIFFEL (C) CRUCHAUD (S) BIOZZI (G)
Phagocytose d'une fraction de sérum chauffé et iodé par le système réticulo-endothélial et comportement consécutif de ses cellules à l'égard d'autres colloïdes.
Ann. Inst. Pasteur, I955, 89, 60I-620.

II - BENHOLD (H) OTT (H) WIECH (M)
Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die serumeiweisskörper.
Dtsch. med. Wsch., I950, 75, II-I5.

I2 - BERGMANN (M) FLANCE (J) BLUMENTHAL (HT)
Thesaurosis following inhalation of hair spray ; clinical and experimental study.
New. Engl. J. Med., I958, 258, 47I-476.

I3 - BERGMANN (M) FLANCE (J) CRUZ (P.T.) KLAM (N) ARONSON (P.R) JOSHI (R.A.) BLUMENTHAL (H.T.)
Thesaurosis due to inhalation of hair spray - Report of twelve new cases, including three autopsies.
New Engl. J. Med. , I962, 266, 750-755.

I4 - BERKALOFF (A) BOURGUET (J) FAVARD (P) GUINNEBAULT (M).
Biologie et physiologie cellulaire, I967, Vol. I, Hermann Edit. Paris.

I5 - BERNHARD (W.G.) GRUBIN (H) ISLAMI (A.H) HAKIM (H) BRINNING (R) KNAUF (R)
Functional and anatomic effet of Polyvinylpyrrolidone : an analysis based ou the studies of I29 cases.
Ann. Surg., I954, I39, 397-402.

I6 - BIOZZI (G) BENACERRAF (B) STIFFEL (C) HALPERN (BN)
Etude quantitative de l'activité granuloferrique du système réticulo-endothélial chez la souris.
C.R. Soc. Biol., I954, I48, 43I-439.

I7 - BIOZZI (G) HALPERN (B.N) BENACERRAF (B) STIFFEL (C) MOUTON (D)
Action de certains polymères macro-moléculaires et notamment du dextran et de la Polyvinylpyrrolidone sur la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial.
C .R. Soc. Biol. (Paris) I956, I50, 3I7-32I.

I8 - BOUISSOU (H) FABRE (J) LEGUEVAQUE (G) Mme FAMILIADES (J.F)
Maladie de Hand Schuller Christian à localisation cérébrale, associée à une thésaurismose au Subtosan.
Société anatomique de Paris - Séance du 4 février I965.

I9 - BRAUNSTEIN (H) GALL (E.A)
Polyvinylpyrrolidone deposits in the liver
Amer. J. Med., I964, I6, 905-906.

20 - BRICAIRE (H) BRIOT (G) BATRINOS (M) MOUKHTAR (MS) BAILLET (J)
L'hormone antidiurétique - Notions actuelles de physiologie et de physiopathologie.
Pathologie, Biologie, I96I, I9-20, I95I.

2I - BRICAIRE (H) SALTIEL (H)
Traitement du diabète insipide
Bases physiologiques et protocole d'application.
Rev. Prat. (Paris) I968, I8, 795-802.

22 - BRUNNER (M.J)
Thesauris caused by hair spray
J. Amer. Med. Ass. I96I, I76, I055-I056.

23 - BRUNNER (M.J) GIOVACCHINI (R.P) WYATT (J.P) DUNLAP (FE) CALANDRA (JC)
Pulmonary disease and hair spray polymers : a disputed relationship.
J. Amér. Med. Ass., I963, I84, 85I-857.

24 - BURSTEIN (M) LAURENT (A)
Sur l'effet anticoagulant du chlorazol Fast Pink.
Fffet antagoniste de la PVP.
Arch. Intern. Pharmacodyn., I957, II2, 395-404.

25 - CABANNE (F) CHAPUIS (J.L) DUPERRAT (B) PUTELAT (R)
L'infiltration cutanée par la polyvinylpyrrolidone.
Ann. Anat. Path. I966, 11, 385-396.

26 - CABANNE (F) CHAPUIS (J.L) DUPERRAT (B) PUTELAT (R)
Infiltration cutanée par la polyvinylpyrrolidone.
Etude d'un cas récent.
Soc. Anat.de Paris - Séance du 3 nov. I966.

27 - CALANDRA (J) KAY (J.A)
Effects of aérosol hair sprays on experimental animals
Toilet goods assoc. proc. scient., I958, Sect. 30, 4I-44.

28 - CALDWELL (DM) Mc QUEENEY (AJ) SILIPO (S.C.)
Pulmonary granulomatosis associated vith excessive use of cosmetic sprays.
Calif. Med. I96I, 95, 246-249.

29 - CANIVET (J) QUICHAUD (J)
Diagnostic et traitement des syndromes polyuro-polydypsiques.
Ca h. Coll. Med. I963, 4, 329.

30 - CASTANEDA (AR)
The effect of polyvinylpyrrolidone mannitol, dextrose and of various dextrans on red blood cell. charge.
Bibl. Anat. (Basel) I965, 7, 262-266.

3I - CHAPTAL (J) JEAN (R) CRASTES (de) PAULET (A)
Perfusions d'émulsions de lipides chez le nourrisson et l'enfant, Etude Chimique biologique et anatomique.
Arch. franc. pédiatr., I965, 22, 799-92I.

32 - CHAPUIS (J.L) PUTELAT (R)
Réticulose lipidique chez un sujet présentant un syndrome polyuro-polydipsique.
Journées nationales de Dermatologie et de Syphiligraphie.
Besançon, 3-5 juin I966.

33 - CHAPUIS (J.L) DUPERRAT (B) PUTELAT (R) CABANNE (F)
Thesaurismose à la polyvinylpyrrolidone au cours du traitement d'un diabète insipide.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., I3 octobre I966.

34 - CHEVALLIER (A) CHAMBRON (J) MANUEL (S)
Influence de la présence de Polyvinylpyrrolidone sur la Cancérisation. expérimentale par le 3-4 Benzopyrène.
C.R. Soc. Biol. I96I, I55, 895-897.

35 - CHEVALLIER (A) MANUEL (S) CHAMBRON (J)
Sur le mécanisme d'action de la polyvinylpyrrolidone dans la cancérisation expérimentale par le 3-4 Benzopyrène.
C.R. Soc; Biol. I96I, I55, 9I6-9I8.

36 - CHINARD (F.P)
A colorimetric method for the estimation of polyvinyl pyrrolidone (P.V.P) in whole blood, plasma and urine.
J. Lab. Clin. Méd. I952, 39, 666-672.

37 - CORNBLEET (Th) BARSKY (S) FIRESTEIN (B)
The unse of polyvinylpyrrolidone, iodine in eczematoid ringworm
Arch. Derm. Syph. (Chicago) I958, 77, 335-336.

38 - DALION (J) GUERBET (M) DELAVILLE (A)
Etude histologique du foie et de la rate après injection intraveineuse d'une émulsion de Lipiodol U.F. chez la souris.
CR. Ass. Anat. 50° Réunion II-I5 avril I965 - In Bulletins de l'Association des Anatomistes, I966, I3I,,354-363.

39 - DAVIES (F.W.T)
Gaucher's disease in Bone
J. Bone Jt Surg. I952, 34 B, 454-459.

40 - DEANE (H.W)
A cytological study of the diurnal cycle of the liver of the mouse in relation to storage an excretion.
Anat. Rec., I944,88, 39-65.

4I - DEDUVE (C) WATTIAUX (R)
Functions of lysosomes
Ann. Rev. Physiol., I966, 28, 435-492.

42 - DELBARRE (F) PAOLAGGI (J.B) BASSET (F)
Thésaurismose "artificielle" par la polyvinylpyrrolidone - présentation de deux cas.
Bull. Soc. Med. Paris., I964, II5, 243-258.

43 - DELBARRE (F) KAHAN (Z) AMOR (B) KRASSININE (G)
Le ragocyte synovial. Son intérêt pour le diagnostic des maladies synoviales.
Presse Med., I964, 72, 2I29-2I32.

44 - DELBARRE (F) AMOR (B) KAHAN (A)
Polyarthrite du rat à Mycoplasma Arthritidis
I : reproduction expérimentale
C.R. Soc. Biol. (Paris) I964, I58, I006.

45 - DELBARRE (F) KAHAN (A) AMOR (B)
Polyarthrite du rat à Mycoplasma Arthritidis
II - Role de différents facteurs.
C.R. Soc. Biol. (Paris) I964, I58, I043.

46 - DE NOSAQUO (N)
Hair sprays and blood dyscrasias
J. Amer. Med. Ass., I964, I88, I97.

47 - DOMINOK (G.W)
Die histologischen Veränderung menschlider Lymphknoten nach Lymphographien
Virchows Arch. Path. Anat. I952, 63, 95-II2.

48 - DRAIZE (J.H.) NELSON (A.A) NEWBERGER (SH) KELLEY (E.A)
Inhalation toxicity studies of six types of aerosol hair spray
Toilet goods assoc. proc. scient., I949, Sect. 3I, 28-32.

49 - DRUCKREY (H) SCHMAHL (D)
Cancerogene Wirkung von Kunststoff-Folien
Ztschr.f: Naturforsch, I952, 7 b, 353-356.

50 - DRUCKREY (H) SCHMAHL (D) DANNEBERG (P)
Konstitution und Wirkung cancerogener aromatische Subtanzen.
Naturwissenschaften, I952, 39, 393-397.

5I - DRUCKREY (H) SCHMAHL (D)
Cancerogene Wirkung von Polysäthylen-Folien an Ratten.
Ztschr, F. naturforsch, I954, 9b, 529-530.

52 - DRUCKREY (H) SCHMAHL (D)
Cancerogene Wirkung von anorganischen und organischen polymeren Substanzen bei Ratten.
Acta Un. int. Cancr. I954, IO, II9-I24.

53 - DUPONT (A) LACHAPELLE (JM)
Dermite dûe à un dépôt médicamenteux au cours du traitement d'un diabète insipide.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. (séance du 20 juin I964) I964, 7I, 508-509.

54 - EDELSTON (B.G)
Thesaurosis following inhalation of hair spray
Lancet I959, 2, II2.

55 - FRANZ (H) HOLLE(G)
Zum indirekten Nachweis nicht lipoider Substanzen durch Sudanschwarz B.
Histochem. I965,5, I63.

56 - FREIMAN (D.G)
Sarcoïdosis
New Engl. J. Med. I948, 239, 664-67I, 709-7I6, 743-749.

57 - FREIMAN (D.G) GALL (E.A)
A staining method for the detection of polyvinyl pyrrolidone in tissue sections,
Amer. J. Clin. Path. I955, 25, I427-I429.

58 - FROMMER (J)
Effect of polyvinyl pyrrolidone (P.V.P) on mouse liver function
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. I954, 86, 567-569.

59 - FROMMER (J)
The pathogenesis of reticulo-endothelial foam cells ; effect of polyvinyl pyrrolidone on the liver of the mouse.
Amer. J. Path., I956, 32, 433-453.

60 - GABLER (O)
Über die Transformation des Chondrioms bei Speicherung makromolecular Stoff (Dextran Periston) Electronenmikroskopische Untersuchungen am Reticuloendothel der Rattenmilz.
Virchows. Arch. Path. Anat., I960, 333, 230-240.

6I - GABRIELI (E.R) HOLMGREN (H)
Studies in the blockade of the reticulo-endothelial system.
Acta. Path. Microbiol. scand., I952, 3I, 205-2II.

62 - GALL (E.A) ALTEMEIER (W.A) SCHIFF (L) HAMILTON (DL) BRAUNSTEIN (H) GUISEFFI (J) FREIMAN (D.G)
Liver lesions following intraveinous administration of polyvinylpyrrolidone
Amer. J. Clin. Path. I953, 23, II87-II98.

63 - GAREAU (R) JASMIN (G)
R-action du tissu conjonctif à la Carboxyméthyl cellulose (CMC)
Laval Méd., I966, 37, 547-550.

64 - GERSHENFELD (L)
Povidone-iodine as a topical antiseptic.
Amer. J. Surg., I957, 94, 938-939.

65 - GIOVACCHINI (R.P.) BECKER (G.H) GRUNNER (M.J) DUNLAP (F.E)
Pulmonary disease and hair spray polymers.
Effects of long term exposure of dogs.
J. Amer. Med. Ass. I965, I93, 298-299.

66 - GREENFIELD (I)
Thesaurosis following inhalation of hair spray
Lancet I959, 2, 4I2.

67 - GRONWALL (A)
The fate of certain colloids in the body after parenteral administration : a topical problem in connection with the use of colloidal solutions for infusion.
Nord Med. I953, 49, 896.

68 - GROPPER (A.L) RAISZ (L.G) AMSPACHER (W.H)
Collective review = plasma expanders
Surg. Gynec. Obstet., I952, 95, 52I-542.

69 - GUILLOT (B)
Excipients et toxicité
Prod. Pharm., I962, I7, 480-48I

70 - HAMMAN (L) RICH (A.R)
Aoute diffuse interstitial fibrosis of lungs
Bull.Johns Hopk Hosp., I944, 74, I77-2I2.

7I - HARTMAN (F.W)
Tissus changes following the use of plasma substitutes
Arch. Surch. (Chicago) I95I, 63, 728-738.

72 - HARTMAN (F.W)
Fate and disposal of plasma substitutes
A-n. N.Y Acad. Sci., I952, 55; 504-5I2.

73 - HARTMAN (F.W) BEHRMANN (V.G)
The present status of plasma expanders
J. Amer. Med. Ass., I953, I52, III6-II20

74 - HECHT (G) WEESE (H)
Periston, ein neuer Blutflüssigkeitsersatz.
Münch. Med. Wschr., I943, 90, II-I5.

75 - HOLLANDER (A) Sommers (S.C)
Histochemical comparison of Boeck's sarcoid with other cutaneous granulomas
Arch. Derm. Syph. (Chicago), I960, 8I, 944-946.

76 - HUBNER (G)
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Pinocytose der Leber nach Injection makromolekularer Substanz.
Frankfurt. Z. Path. I962, 7I, 498-5IO.

77 - HUEPER (W.C)
Organic lésions produced by polyvinyl alcohol in rats an rabbits.
Arch. Path., I939, 28, 5IO-53I

78 - HUEPER (W.C)
Experimental carcinogenic studies in cardio-vascular pathology
III - Polyvinyl alcohol atheromatosis in arteries of dogs.
Arch.Path., I94I, 3I, II-24.

79 - HUEPER (W.C)
Macromolecular substances as pathologenic agents.
Arch. Path., I942, 33, 267-290

80 - HUEPER (w c)
Experimental studies in cardiovascular pathology = pectin atheromatosis and thesaurismosis in rabbits and in dogs.
Arch. Path., I942, 34, 883-90I.

8I - HUEPER (W.C)
Polyvinylpyrrolidone, a cancerigenic agent for rats.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res., I956,2, I2O.

82 - HUEPER (W.C)
Experimental carcinogenic studies on hydrogenated coaloils. I Bergius oils.
Industr. Er. Med. Surg., I956, 25, 5I-55.

83 - HUEPER (W.C)
Experimental carcinogenic studies in macromolecular chemicals
I - Neoplastic réaction in rats and mice after parentéral introduction of Polyvinyl pyrrolidone.
Cancer (Philad.) I957, IO, 8-I8.

84 - HUEPER (W.C) BETHESDA
Carcinogenic studies on Water-Soluble and Insoluble Macromolecules.
A.M.A Arch. Path., I959, 67, 8-I8.

85 - HUSSELMANN (H)
Speicherungsercheinungen beim Menschen nach Periston
Klin. Wschr., I952, 30, 80I-808.

86 - JEANIKE (J.R) WATERHOUSE (C)
Metabolic and hemodynamic changes introduced by prolonged administration of Dextran.
Circulation, I955, II, I-I3.

87 - JAMES (N.T)
Gaucher"s disease - report of a case.
J. Bone Jt Surg., I952, 34 B, 464-465.

88 - JECKELIN (E)
Besonderheiten in Verhalten des Saüglingsorganismusnach Peristongaben.
Mschr. Kinderheilk. I952, IOI, 68-69.

89 - JECKELIN (E)
Über gewebliche Ausserungen des Saüglingsorganismus nach wiederholten Peristongaben.
Virchows Arch. Path. Anat., I952, 322, 529-562.

90 - KAHAN (A) AMOR (B) DELBARRE (F)
Polyarthrite expéri mentale du rat à Myocoplasma Arthritis
IV : phénomène immunologiques sur animaux soumis à l'immunisation active.
C.R. Soc. Biol. (Paris). I964, I58, I320.

9I - KNORPP (C.T)
Expériences in frozen blood preservation using 25000 and 40 000 molecular weight polyvinylpyrrolidone as a protective agent.
Cryobiology, I966, 2, 268-27I.

92 - KORTH (J) HEINLEIN (H)
Funktionnelle und morphologische Untersuchungen über die Wirkung kolloidaler Blutersatzmittel unter besonderer Beachtung des Persistons.
Arch. Klin. Chir., I943, 205, 230-282.

93 - LACHAPELLE (J.M)
Thesaurismose cutanée par polyvinylpyrrolidone
Dermatologica (Basel) I966, I32, 476-489.

94 - LACHAPELLE (JM) BOURLOND (A)
Etude en microscopie électronique de la thésaurismose cutanée par polyvinylpyrrolidone.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., I967, 74, 538-544.

95 - LE COULANT (P) LEURET (J.Ph)
Thésaurismose cutanée à polyvinylpyrrolidone.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., Réunion de Bordeaux. 25 novembre I967.

96 - LE COULANT (P) TEXIER (L) LEURET (J) GENIAUX
Iconographie d'un cas de thésaurismose par post-hypophyse polyvidone.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., I967, 74, 675-676.

97 - LEJMAN (K) STAPINSKI (A)
Clinical and histological studies during the course of Periston Newtherapy of varicose ulcers of the legs.
Przegl.Derm. I962, 49, I7I-I73.

98 - LEONARD (L.I)
Thesaurosis following inhalation of hair spray
Lancet, I959, 2, 4I2.

99 - LINDNER (J) GUSEK (W)
Elektronemikroskopische Untersuchungen an Lymphknoten nach Dextranzufuhr.
Frankfurt. Z. Path., I960, 70, 367-388.

I00 - LOEFFLER (K) SCUDDER (J)
Excretion and distribution of polyvinyl pyrrolidone in man.
Amer. J; Clin. Med., I953, 23, 3II.

IOI - LOWSMA (H.B) JONES (R.A) PRENDERGAST (J.A)
Effects of Respired Polyvinylpyrrolidone Aerosols in Rats
Tox. App. Pharm., I966, 9, 57I-582.

IO2 - LUSKY (M) NELSON (AA)
Fibrosarcomas induced by multiple subcutaneous injections of carboxy-methylcellulose (C.M.C) polyvinylpyrrolidone (P.VP) and polyxyéthylene sorbitan monostearate (TWEEN 60)
Div. of Pharmacology, Food and Drug Admin. Dept. of Health. Education and Welfare, Washington D.C.

IO3 - MAY (L) HINES (M) WEINTRAUB (L) SCUDDER (J) GRAFF (S)
Some physical and chemical properties of polyvinylpyrrolidone.
Surgery, I959, 35, I9I-I93.

IO4 - Mc LAUGHLIN (AIG.) BIDSTRUP (P1)
Effects of hair lacquer sprays on lungs
Food cosmet toxic, I963, I; I7I-I88.

IO5 - Mc MANUS (J.F.A)
Histological and histochemical uses of periodic acid
Stain technol. I943, 23, 99-IO8.

IO6 - MEHNERT (H) SCHAEFER (G) KALIAMPETSOS (G) STUHLFAUTH (K) ENGELHARDT (W)
Insulin secretion of the pancreas in extracorporeal perfusion
Perfusions of the pancreas with periston, glucose, carbutamide and biguanides.
Klin. Wschr. I962, 40, II46-II5I.

IO7 - MEIJER (A.E)
Enlargment on the liver and spleen in mice of the strain caused by storage of macromolecular substances.
Biochem. Pharmacol., I962, II, II37-II40.

IO8 - MEYER DE SCHMID (J.J)
L'iode polyvidone en applications externes
Gaz. Med. Fr., I964, 7I, 38I4-38I7.

IO9 - MOHN (G)
The storage of P.V.P in the rat organism demonstrated by means of direct fluorescence microscopy.
Acta histochem (Jena), I960, 9, 76-96.

IIO - MONWRY (R.W) LONGLEY (J.B) MILLICAN (R.C)
Histochemical demonstration of intravenously injected dextran in kidney and liver of mouse.
J. Lab. Clin. Med., I952, 39, 2II-2I7.

III - MORGAN (W.K.C.)
Thesaurosis following inhalation of hair spray.
Lancet, I959, 2, 4I2.

II2 - MULLER (W)
Speicherungsversuche mit Kollidon
Zbl. Allg. Path. Anat., I948, 84, 292-293.

II3 - MULLER (W)
Speicherungversuche mit Kollidon
Klin. Wschr., I948, I3, 223.

II4 - NADEL (E.M) ACKERMAN (L.V)
Lésions resembling boeck's sarcoïd in lymph nodes draining area containing malignat néoplasm.
Amer. J. Clin. Path., I950, 20, 952-957.

II5 - NELSON (AA) LUSKY (LM)
Pathological changes in rabbits from repeated intraveinous injections of Periston (P.V.P) or Dextran.
Proc. Soc. Exp. Biol., (N.Y) I95I, 76, 765-767.

II6 - NOTHDURFT (H)
über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantationen bei Ratten und Abhängigkeit von der Form der Implantate.
Naturvissenschaften, I955, 42, I06.

II7 - OPPENHEIMER (B.S) OPPENHEIMER (E.T) STOUT (A.P)
Carcinogenic effect of embedding various plastic films in rats and mice
Surg. Forum, I953, 4, 672-676.

II8 - OPPENHEIMER (BS) OPPENHEIMER (E.T) DANISHEFSKY (I) STOUT (AP) EIRICH (FR)
Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals.
Cancer Res., I955, I5, 333-340.

II9 - PARDO (V) SHAPIRO (AP)
Ultrastructural glomerular lésions produced by synthetic polysaccharidases
Lab. Invest., I966, I5, 6I7-628.

I20 - PEARSE (A.G.E)
Histochemistry - Theoretical and applied
J. et A. Churchill Ltd (second edition I960) 7I7-7I8 et 948.

I2I - PERSSON (BH)
Histochemical studies on fate of parenterally administered Dextran in Rabbits.
I - Demonstration of Dextran in tissue sections.
Acta. Soc. Med. Upsalien, I952, 57, 4II-420.

I22 - PERSSON (BH)
Histochemical studies on fate of parenterally administered Dextran in Rabbits.
II - Accumulation of Dextran within kidney, liver, leucocytes and réticulo-endothelial system.
Acta. Soc. Med. Upsalien, I952, 57, 42I-437.

I23 - POTTER (BP) GERBER (IE)
Acute diffuse interstitial fibrosis of lungs : report of case
Archiv. Intern. Med., I948, 82, II3-I24.

I24 - PROUST (J) de BRUX (J) PALMER (P.)
Etude histologique des trompes après salpingographie aux organo-iodes avec polyvinylpyrrolidone.
C.R. Soc. Franç. Gynec., I964, 34, I9I-I94.

I25 - RAVIN (H.A) SELIGMAN (A.M) FINE (J)
Polyvinylpyrrolidone as a plasma expander. Studies on its excretion, distribution and métabolism.
New Engl. J. Med., I952, 247, 92I-929.

I26 - RICHTER (G.W)
Parenchymatous lésions of liver and Kidney of mice due to pectin
Amer. J. Path. I95O, 26, 379.

I27 - RUBIN (EH) KAHN (BS) PECKER (D)
Diffuse interstitial fibrosis of lungs
Ann. Intern. Med., I952, 36, 827-844.

I28 - SANBAR (S.S) ZWEIFLER (AJ) SMET (G)
In vivo and in vitro effects of polyvinylpyrrolidone on platelet adhesiveness in human blood.
Lancet, I967, 2, 9I7-92I.

I29 - SCHALLOCK (G)
Anatomische Untersuchungen über das Schisksal von Bluttersatzmitteln im Emfängerorganismus und der durch sie ausgelösten Reaktionen.
Beitr. Path. Anat., I943, I08, 405-45I.

I30 - SCHAUBERT (R)
A new means of detoxicating the body ley replacing the bile lever system by the kidneys as organs of excretion of subtances bound to artificial colloids.
Rev. Gastroent., I95O, I7, I65-I79.

I3I - SCHEIN (AJ) ARKIN (AM)
Hip involvment in Gaucher's disease
J. Bone Jt Surg., I942, 24, 396-4IO.

I32 - SCHEPERS (G.W.H)
Thesaurosis versus sarcoïdosis:a preliminary note
J. Amer. Med. Ass., I962, I8I, 635-637.

I33 - SCHOEN (H)
Organveränderung en bein Saügling nach Zufuhr von Periston
Klin. Wschr., I949, 27, I63-I68.

I34 - SELBY (S.F) PULASKI (E.U)
The Plasma substitutes
Amer. J. Surg., I953, 75, 382.

I35 - STEELE (R.D.D) VAN SLYKE (DD) JARNPLAZIN (J)
The fate of intravenously administered polyvinylpyrrolidone.
Ann. Acad. Sci. (NY) I952, 55, 479-484.

I36 - STERN (K)
Effect of plyvinylpyrrolidone on reticulo-endothelial storage.
Proc. Soc. Exp. Biol., (NY) I952, 79, 6I8-623.

I37 - STERN (K) SPENCER (K) FARQUMAR (M)
Effect of P.V.P on immune response in mice
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y) I955, 89, I26-I3I.

I38 - STILTZBACH (LE)
Kveim test in sarcoidosis
J. Amer. Med. Ass., I96I, I78, I76-482.

I39 - TANAKA (S) PENDERGRASS (EP)
A thesaurosis survey.
Arch. environ Hlth., I965, IO, 438-440.

I40 - THROWER (W.R) CAMPBELL (H)
Plasmosan - A. Synthetic substitute for plasma
Lancet, I95I, I, IO96-IO99.

I4I - TODD (R;Md.) KEIDAN (S.E)
Changes in the head of the femur in children suffering fron Gaucher's diseas
J. Bone Jt Surg.,I952, 34 B, 447-453.

I42 - TOMASINI (J)
Les polyarthrites de la thesaurismose à la polyvinylpyrrolidone
(Présentation de 3 observations - essai de réalisation expérimentale)
Mémoire pour l'obtention de CES de rhumatologie, Faculté de Médecine de Paris I965.

I43 - TOWERS (R.P)
Lymph. Nodes changes due to polyvinyl pyrrolidone
Journal of Clinical Pathology (London) I957, IO, I75-I77.

I44 - TREGEAR (R.T)
The permeability of skin to albumin, dextran and polyvinylpyrrolidone.
J. Invest. Derm., I966, 46, 24-27.

I45 - UPHAM (HC)
Tissus deposition of P.VP. in normal and irradiated rabbits.
Arch. Int. Pharmacodyn., I965, IO6, I5I-I63.

I46 - VAILLE (Ch) DEBRAY (Ch)
Danger de l'emploi par voie parentérale de certaines macromolécules.
Ann. Pharm. Franç., I962, 5, 409-4I9.

I47 - VANGHAN - JACKSON (O.J)
Gaucher's disease with involvment of both hip joints.
J. Bone Jt. Surg., I952, 34 B, 463.

I48 - VASSAR (PS) CULLING (CFA)
Fluorescent stains with special reference to amyloïd and corrective tissues.
Arch. Path., (Chicago) I959, 68, 487-498.

I49 - VILDE (L) CAULET (T) ADNET (J.J) HOPFNER (Cl) PLUOT (M)
A propos de deux observations de "surcharge" ou"infiltration " par la polyvinylpyrrolidone.
Société Anatomique de Paris - Séance du 4 janvier I968.

I5O - VILDE (L) CAULET (T) ADNET (J.J) HOPFNER (Cl) PLUOT (M)
Considérations histochimiques et ultra-structurales.
A propos de deux observations de thesaurismose par la polyvinylpyrrolidone
Arch. Anat. Path., I968, I6, A24-A35.

I5I - VISCHER (W)
Veränderungen des Lungengewebes nach Bronchographien mit Joduran B
Schweiz. Med. Wschr. I95I, 8I, 54-58.

I52 - WEESE (H)
Blutersatzprobleme.
Dtsch. Med. Wschr. I947, 72, 555.

I53 - WEESE (H)
Kreislaufregulation im Kollaps durch Blutflussigkeitsersatz Präparate.
Wien. Med. Wschr., I95I, IOI, 263-265.

I54 - WEIKEL (J.H) LUSKY (LM)
Pharmacology of the reticulo-endothelial system.
Blockade by P.V.P as measured with radio-chronic phosphate in the rabbit.
J. Pharmacol. exp. Ther., I956, II8, I48-I52.

I55 - WEIL (G.P)
Substances injectables macro-molécu laires.
J. Pharmac. Belg., I963; I8, 445-482.

I56 - WINDHCLE (F) FOSTER (S.E)
Sclerosis of bones in Gaucher's disease.
Amer. J. Roentgenol., I948, 60, 246.

I57 - WOOD (N.C.E)
Gaucher's disease with pseudo-coxalgia.
J. Bone Jt. Surg. I952, 34 B, I62.

I58 - WRAGE (KH)
Untersuchungen über die Unterschiede in der Speicherung von Periston und Periston N.
Frankfurt Z. Path., I955, 66, 246-25I.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION p. II

HISTORIQUE p. I3

OBSERVATIONS p. I9

Observations personnelles
Observations de la Littérature

ETUDE CLINIQUE p. 65

Etiologie
Etude Clinique
Diagnostic

HISTOPATHOLOGIE p. 79

Aspects histo-cytologiques
Aspects histo-chimiques
Aspects infra-microscopiques

ETUDE EXPERIMENTALE p. I07

SYNTHESE HISTOGENETIQUE ET PATHOGENIQUE p. I25

Métabolisme de la Polyvinylpyrrolidone
Histogénèse
Pathogénie

CONCLUSIONS p. I35

BIBLIOGRAPHIE p. I39

TABLE DES MATIERES p. I55

Cette thèse a été éditée au
Centre d'Editions Médicales Universitaires
7, Boulevard Jeanne d'Arc

DIJON 1969

=o=o=o=